Umsetzungen von Imidazolidinen, Oxazolidinen und Enaminen mit Carbonsäurehalogeniden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Knut Osmers
aus Kassel

Marburg/Lahn 1968

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Umsetzungen von Imidazolidinen, Oxazolidinen und Enaminen mit Carbonsäurehalogeniden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Knut Osmers
aus Kassel

Marburg/Lahn 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg / Lahn
als Dissertation angenommen am 29.4.1968
Tag der mündlichen Prüfung 18.5.1968
Berichterstatter : Prof.Dr.Dr.h.c.H.Böhme
Mitberichterstatter : Prof.Dr.K.Dimroth

Inhaltsverzeichnis

T H E O R E T I S C H E R T E I L

	Seite
Einleitung	1
1. a) Spaltung von 1,3-Dialkyl-imidazolidinen mit Carbonsäureanhydriden	1
b) Umsetzungen der gewonnenen α-halogenierten Amine	
mit Wasser	4
mit Dimethylanilin	4
mit Blausäure	6
2, Spaltungen von 1,3-Dialkyl-imidazolidinen mit Blausäure	6
3. Monoquartäre Salze aus 1,3-Dialkyl-imidazolidinen	13
4. Blausäurespaltungen von 3-Alkyl-oxazolidinen	16
5. Quartäre Salze aus 3-Alkyl-oxazolidinen	18
6. Reaktionen von 3-Alkyl-oxazolidinen mit Phenolen	23
7. Versuche, den 5-Ring der 3-Alkyl-oxazolidine aufzuweiten	26

Seite

8. Spaltungen von N-O-Acetalen mit Carbonsäure-halogeniden 29

a) bisher beschriebene Umsetzungen 29

b) Spaltungen an 3-Alkyl-oxazolidinen 32

c) Umsetzungen der erhaltenen Spaltprodukte 40

d) Spaltungen von einfachen N-O-Acetalen mit Carbonsäurehalogeniden 49

9. Messungen an Reaktionsgleichgewichten zwischen Enamin und N-O-Acetal 58

10. Acylierungen von Enaminen ohne Hilfsbasen 65

11. Reaktionen von N-O-Acetalen mit Acetanhydrid 70

12. Umsetzungen von Enaminen mit Tetrachlor-kohlenstoff 78

13. Reaktion α-halogenierter Amine mit Enaminen 80

Zusammenfassung 87

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	89
N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-acetyl-1,2-diamino-äthan	90
N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan	91
N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-äthoxycarbonyl-1,2-diamino-äthan	91
N-Chlormethyl-N,N'-di-cyclohexyl-N-acetyl-1,2-diamino-äthan	92
N-Chlormethyl-N,N'-dicyclohexyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan	93
N-Chlormethyl-N,N'-dicyclohexyl-N'-äthoxycarbonyl-1,2-diamino-äthan	93
N-Chlormethyl-N,N'-di-benzyl-N'-acetyl-1,2-diamino-äthan	94
N-Chlormethyl-N,N'-di-benzyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan	95
N,N'-Dibutyl-N-acetyl-1,2-diamino-äthan	95
N,N'-Dibutyl-N-benzoyl-1,2-diamino-äthan	96
N,N'-Dicyclohexyl-N-äthoxycarbonyl-1,2-diamino-äthan	97
N,N'-Dibenzyl-N-(4'-Dimethylaminobenzyl)-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan	98
N-Cyanmethyl-N,N'-dibutyl-N-benzoyl-1,2-diamino-äthan Hydrochlorid	99
N-Cyanmethyl-N,N'-dibutyl-N-benzoyl-1,2-diamino-äthan	100
N-Cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan	100
N-Cyanmethyl-N,N'-dibutyl-1,2-diamino-äthan	101
N,N'-Dibutyl-N-1'-cyanbutyl-1,2-diamino-äthan	102
N,N'-Di-isopropyl-piperazinon	103
N,N'-Di-(cyanmethyl)-N,N'-isopropyl-1,2-diamino-äthan	103

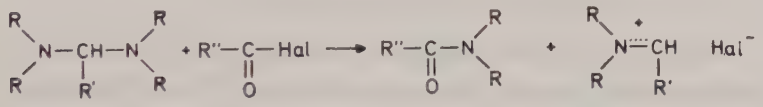
Seite

N,N'-Di-isopropyl-N,N'-di-(1'cyan-2'-methyl-propyl)-1,2-diamino-äthan 20 104
1-Methyl-1,3'-dibutyl-imidazolidinium Bromid 22 105
N-Methyl-N,N'-di-isopropyl-imidazolidinium Bromid 23 106
N-Methyl-N,N'-dibutyl-1,2-diamino-äthan 24 107
N,N'-Dimethyl-N,N'-dibutyl-1,2-diamino-äthan 26 108
N-Methyl-N'-cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan Hydrobromid 109
N-Methyl-N'-cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan 27 110
N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-glycinonitril 29 a 110
N-Butyl-N-2-hydroxyäthyl-glycinonitril 29 b 111
N-Methyl-N-2'-hydroxyäthyl-1-amino-valeronitril 31 112
3,3-Dimethyl-oxazolidinium Jodid 33 113
2,3,3-Trimethyl-oxazolidinium Jodid 34 113
3,3-Dimethyl-2-isopropyl-oxazolidinium Jodid 35 114
3,3-Dimethyl-2-phenyl-oxazolidinium Jodid 36 115
Pikrat von N-Methyl-N-2'-hydroxyäthyl-1-aminomethyl-naphthol (2) 38 a 116
Pikrat von N-Butyl-N-2'-hydroxyäthyl-1-aminomethyl-naphthol (2) 38 b 117
Umsetzung zwischen N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-N'-phenyl-thioharnstoff und Isobutyraldehyd 117
Spalten von 3-Methyloxazolidin mit Acetylchlorid 118
A) nach Vorschrift der BASF 118
B) Versuch, 3-Methyloxazolidin mit Acetylchlorid in Äther zu spalten 119
C) Spalten durch Vorlegen des Säurechlorids 120
Benzoesäure-N-methyl-N-benzoyl-2-aminoäthyl-ester 61 121
Methyl-(N-acetyl-N-n-butyl-2-amino-äthoxymethyl)-malonsäure-diäthylester 62 122
5-Methyl-5-(N-methyl-N-acetyl-2'-aminoäthoxymethyl)-barbitursäure 63 123
N-Butyl-N-benzoyl-2-aminoäthyl-buten-1'-yl-äther 66 124
N-Methyl-N-acetyl-2-aminoäthyl-butyläther 68 126

Seite

N-Butyl-N-acetyl-2-aminoäthyl-benzyl-äther 69 128
N-Methyl-N-acetyl-2-aminoäthyl-cyanmethyl-äther 70 129
Umsetzung von 3-Methyloxazolidin mit Benzolsulfochlorid 129
N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-benzolsulfonamid 74 131
N-Methyl-N-2-chloräthyl-benzolsulfonamid 75 131
N-Methyl-N-2-chloräthyl-äthylurethan 77 132
N-Methyl-N-2-chloräthyl-benzamid 78 133
N-Methyl-N-2'-chloräthyl-4-nitrobenzamid 79 134
Spalten von Piperidinomethyl-n-butyl-äther mit Acetylchlorid 135
Spalten von Morpholinomethyl-n-butyl-äther mit Benzoylchlorid 136
Spalten von α-Morpholino-isobutyl-n-butyläther mit Acetylchlorid 137
Spalten von α-Piperidino-isobutyl-n-butyl-äther mit Benzoylchlorid 138
Umsetzung von Morpholino-isobutyliden mit Acetylchlorid und Butanol 139
3,3-Dimethyl-4-chlor-4-morpholino-butan-2-on 140
3-Chlor-3-piperidino-2,2-dimethyl-1-phenyl-propan-1-on 141
3,3-Dimethyl-4-cyan-4-morpholino-butan-2-on 142
1-Phenyl-2,2-dimethyl-3-piperidino-propan-(1)-ol 143
(1,1-Dimethyl-2-chlor-2-morpholino)-äthyl-phenylsulfon 96 144
2-Methyl-2-benzolsulfonyl-propionaldehyd 97 145
2-Methyl-2-benzolsulfonyl-propionaldehyd-dinitrophenyl-hydrazon 146
Spalten von Piperidinomethyl-butyl-äther mit Acetanhydrid 147
Spalten von α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äther mit Acetanhydrid 147
1-Chlor-1-pyrrolidino-2,2-dimethyl-3-trichlor-propan 108 148
Umsetzung von Chlormethylmorpholin mit Piperidinoisobutyliden 149
Umsetzung von Chlormethylpiperidin mit Morpholinoisobutyliden 150

Spaltungen von Aminalen 1 mit Carbonsäurehalogeniden sind erstmals von H.BÖHME und K.HARTKE [1] beschrieben worden. Sie führten zu Carbonsäureamiden 2 und α-halogenierten Aminen 3 , die hierbei in bisher unbekannter Reinheit anfielen, weil sie im Gegensatz zu den ätherlöslichen Säureamiden als Carbonium-Immonium-Salze im unpolaren organischen Lösungsmittel unlöslich sind.

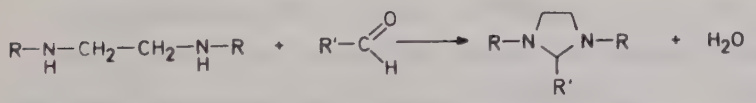


(1) (2) (3)

Die α-halogenierten Amine 3 haben in den letzten Jahren präparatives Interesse erlangt.

1. Spaltungen von 1,3-Dialkyl-imidazolidinen mit Carbonsäurehalogeniden.

Genau wie man die Aminale 1 bequem durch Kondensation aus einem Mol Aldehyd und zwei Molen sekundärem Amin erhält, lassen sich aus N,N'-symmetrisch disubstituierten Äthylendiaminen 4 mit Aldehyden 1,3-Dialkylimidazolidine 5 gewinnen [2].

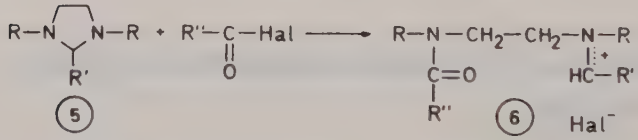


(4) (5)

1) H.BÖHME u. K.HARTKE, Chem.Ber. 93, 1305 (1960)
2) Zusammenfassung: H.HELLMANN u. G.OPITZ: α-Aminoalkylierung Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960

Auch in den bisher bekannten Reaktionen gleichen die 1,3-Dialkyl-imidazolidine 5 den einfachen Aminalen. So unterliegen sie schon in schwach saurer wässriger Lösung schnell der Hydrolyse in die Ausgangsstoffe. Die zurückgebildeten Äthylendiamine 4 lassen sich acidimetrisch erfassen. Die Aldehyde können quantitativ teils durch Titration nach der Oximmethode [3], teils auch durch Dimedonfällung [4] bestimmt werden.

Dieses den Aminalen analoge Verhalten reizte, die Reaktionen der 1,3-Dialkyl-imidazolidine 5 mit Carbonsäurehalogeniden zu untersuchen. Mit Carbonsäurehalogeniden sollte eine Aufspaltung des Imidazolidinrings eintreten.



Gegenüber den von H.BÖHME und K.HARTKE [1] aus einfachen Aminalen 1 erhaltenen α-halogenierten Aminen 3 haben diese Substanzen 6 naturgemäß den Nachteil für die praktische Handhabung, daß die Säureamidgruppe im Molekül verbleibt. Daraus resultiert eine bessere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln, sodaß man nicht mit so hohen Ausbeuten rechnen kann.

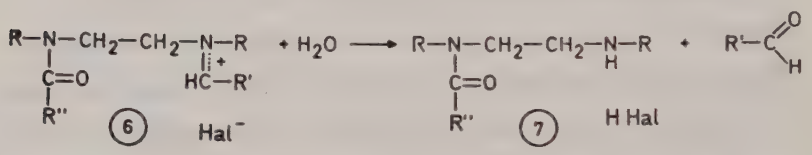
---

3) W.KRAUSE, Pharmaz.Zentralhalle,Deutschland, 90, 220 (1951)
4) HOUBEN-WEYL-MÜLLER, Methoden der organ. Chemie, 4.Aufl. Band II S. 456, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953

Ließ ich beispielsweise zu einer ätherischen Lösung von 1,3-Dibenzyl-imidazolidin 5 ; (R = benzyl) eine Lösung von Acetylchlorid in wasserfreiem Äther tropfen, so schieden sich schon bald farblose Flocken aus, deren Abtrennung vom Lösungsmittel in geschlossener Apparatur zunächst Schwierigkeiten machte, weil das entstehende Salz in Äther soweit löslich war, daß es beim Abfiltrieren die Fritte verstopfte. Die Ansätze wurden dann unter leichtem Überdruck von Stickstoff durch die Fritte gedrückt. Nach dem Abfiltrieren vom Lösungsmittel und Trocknen der Substanz am Feinvakuum wurden Analysenwerte erhalten, die auf ein nur noch wenig verunreinigtes Spaltprodukt 6 ; (R = benzyl. R' = H . R" = CH_3) schließen ließen. Außerdem wurden folgende Verbindungen vom Typ 6 hergestellt:

6	R	R'	R"
a	n-C_4H_9	H	CH_3
b	n-C_4H_9	Phenyl	CH_3
c	n-C_4H_9	H	Phenyl
d	n-C_4H_9	H	O-C_2H_5
e	cyclo-hexyl	H	CH_3
f	cyclo-hexyl	H	Phenyl
g	cyclo-hexyl	H	O-C_2H_5
h	benzyl	H	Phenyl

Durch einige Umsetzungen dieser neuen α-halogenierten Amine sollte nun ihre Struktur bewiesen werden. Die einfachste weitere Umsetzung ist die Zersetzung der Substanzen mit Wasser. Dabei erhält man aus den α-halogenierten Aminen 6 die sonst nur schwierig und in geringen Ausbeuten zugänglichen Mono-acyl-N,N'-dialkyläthylendiamine 7 .

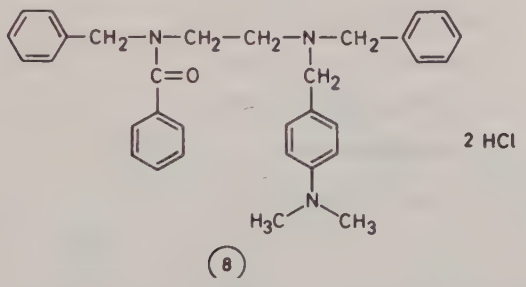


So konnte ich beispielsweise N,N'-Di-n-butyl-N-acetyl-äthylendiamin 7 (R = n-butyl; R" = methyl) aus N,N'-Dibutyl-N-acetyl-N'-chlormethyl-äthylendiamin durch Hydrolyse in 73 % Ausbeute bezogen auf das eingesetzte 1,3-Dibutylimidazolidin erhalten. Brechungsindex und Infrarotspektrum stimmten mit einer aus Acetylimidazolin und Butylbromid erhaltenen Vergleichsprobe [5] überein.

In Acetonitril sind die α-halogenierten Amine meist soweit löslich, daß Umsetzungen durchgeführt werden können. H.BÖHME und K.HARTKE [1] hatten durch Kuppeln mit Dimethylanilin in guten Ausbeuten Kupplungsprodukte erhalten. Alle Versuche, mit den von mir hergestellten α-halogenierten Aminen und Dimethylanilin ähnliche Verbindungen zu synthetisieren, lieferten entweder überhaupt kein Kupplungsprodukt oder nur sehr geringe Aus-

5) J.A.KING, F.H.McMILLAN, J.Amer.chem.Soc. 68, 1776 (1946)

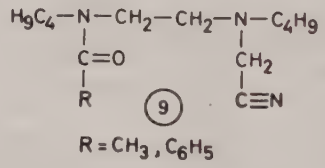
beuten. So konnte aus dem durch Spaltung von 1,3-Bisbenzyl-imidazolidin mit Benzoylchlorid erhaltenen Salz 6h mit Dimethylanilin-Hydrochlorid in Acetonitril in 15 % Ausbeute das Dihydrochlorid des Kupplungsprodukts 8 gewonnen werden:



(8)

Die freie Base ließ sich hieraus mit Natronlauge nicht darstellen. Ich erhielt zwar zunächst ein gelbes Öl, das sich aber beim Versuch der Destillation schnell braun färbte und zersetzte. Die Ausbeute an Kupplungsprodukt 8 konnte auch nicht dadurch erhöht werden, daß ich statt des Hydrochlorids des Dimethylanilins, das sich schlecht trocknen läßt, Dimethylanilin selbst frisch destilliert einsetzte.

Wesentlich bessere Ergebnisse erhielt ich, wenn ich die Spaltprodukte 6 entweder in Acetonitril oder durch direktes Aufgießen von wasserfreier Blausäure zu N,N'-Dialkyl-N-acyl-N'-cyan-methyl-äthylendiaminen 9 umsetzte.



In einigen Fällen fielen die Hydrochloride aus, meist aber blieben sie in Lösung. Dann wurde die Base mit Natronlauge frei gemacht, in Äther aufgenommen und an der Ölpumpe destilliert.

2. Spaltungen von 1,3-Dialkyl-imidazolidinen mit Blausäure.

Analog den einfachen Aminalen sollten sich 1,3-Dialkyl-imidazolidine auch mit wasserfreier Blausäure spalten lassen. Während O.E.HERBOTH [6] z.B. Piperidino-acetonitril durch einfaches Übergießen von gekühltem Bispiperidinomethan mit wasserfreier Blausäure erhalten konnte, widerstanden die 1,3-Dialkyl-imidazolidine 5 dieser Prozedur. Zwar trat beim Zusammengeben von

6) O.E.HERBOTH, Diss. Marburg 1956

1,3-Di-n-butyl-imidazolidin oder 1,3-Di-isopropyl-2-phenyl-imidazolidin mit wasserfreier Blausäure ohne Lösungsmittel schwache Erwärmung ein, aber in beiden Fällen wurde nach Ende der Reaktion und Abziehen der überschüssigen Blausäure das Ausgangsprodukt in hoher Ausbeute rein zurückgewonnen.

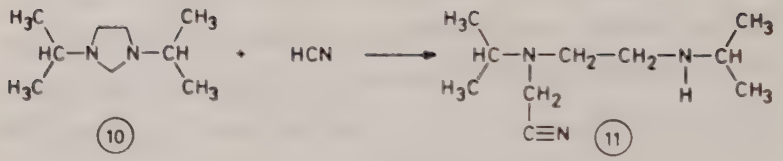
Man kann die Ansätze auch nicht länger stehen lassen, weil sie sich schon nach kurzer Zeit erst langsam gelb, dann immer schneller tief braun verfärben. Aus diesen Gemischen, die auch recht viskos werden, lassen sich keine definierten Produkte gewinnen.

Beim Stehenlassen über Nacht - hinter einem Drahtgeflecht - macht sich die Neigung der Blausäure, in alkalischem Medium nach einer gewissen Inkubationszeit explosionsartig zu polymerisieren [7], unangenehm bemerkbar. In mehreren Fällen bestanden die Ansätze am anderen Morgen nur noch aus schwarzen verkohlten Massen, dazu waren Teile der Apparatur zerstört.

In einigen Fällen konnten die gewünschten α-Aminonitrile erhalten werden, wenn in verdünnter Lösung in einem polaren Lösungsmittel gearbeitet wurde. So ließ sich 1,3-Di-isopropyl-imidazolidin in Äthanol mit einem geringen Überschuß an Blausäure in 60 % Ausbeute zu N,N-Di-isopropyl-N'-cyan-methyl-äthylendiamin 11 spalten.

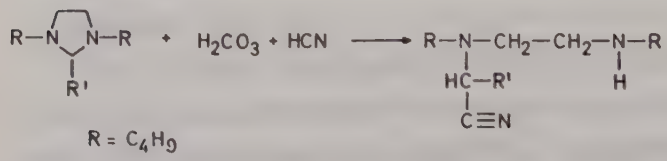
---

7) ULLMANNS Encyclopädie der technischen Chemie
3.Aufl. Band 5 S. 629 (1954)
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin



(10) (11)

Da die Endprodukte 11 nicht feuchtigkeitsempfindlich sind, konnte auf besonders getrocknete Lösungsmittel verzichtet werden. In geringerer Ausbeute waren zwei Produkte sogar in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch zu erhalten, als ich 1,3-Di-n-butyl-imidazolidin 12 und 1,3-Di-n-butyl-2-n-propyl-imidazolidin 13 mit Kaliumcyanid versetzte und in die Mischung unter Rühren Kohlendioxyd einleitete. Möglicherweise trat hier in erster Phase eine Spaltung des Imidazolidins durch die um zwei Zehnerpotenzen stärkere Kohlensäure ein.



$R = C_4H_9$

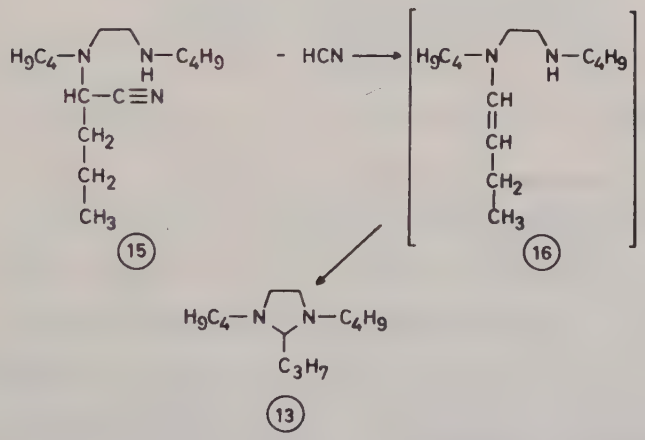
(12) R'= H

(13) $R' = C_3H_7$

(14) R'= H

(15) $R' = C_3H_7$

Die vergleichsweise sehr niedrige Ausbeute an 15 ist dadurch zu erklären, daß selbst bei der Destillation an der Ölpumpe schon teilweise Zersetzung eintritt. Das zunächst gebildete α-Aminonitril 15 spaltet Cyanwasserstoff wieder ab. Als Zwischenprodukt entsteht ein Enamin 16, das sich zum Ausgangsprodukt 13 cyclisiert.



Im Infrarotspektrum des N,N'-Di-isopropyl-N-cyanomethyl-äthylendiamins 11 ist bei 4,5 u (2220 cm^{-1}) eine Nitrilbande nur schwach erkennbar.

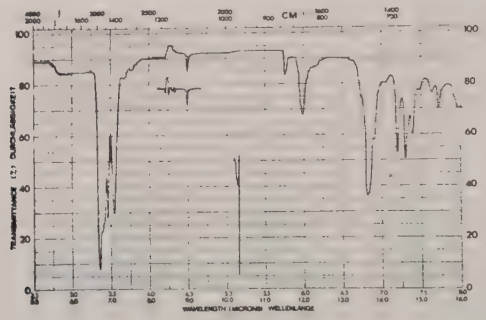


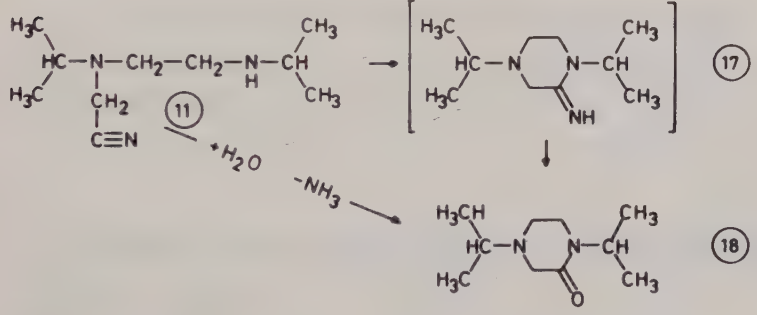
Abb. 1: Infrarotspektrum von 11 , als Film.

Als chemischer Beweis für die Anwesenheit einer Cyan-methylgruppe in 11 sollte die Verseifung der Substanz in siedendem Wasser dienen. In einer Patentschrift [8] sind ähnliche Reaktionen beschrieben. Man kochte N,N'-disubstituierte Äthylendiamine mit Aldehyden und Blausäure in Wasser und erhielt ohne Abfangen von Zwischenstufen 1,4-Dialkyl-piperazinone (2) . Die Verseifung verläuft langsam und kann IR-spektroskopisch verfolgt werden. Nach zweistündigem Kochen wurde dem Gemisch eine Probe entnommen, am Rotavapor weitgehend von Wasser befreit und als Film gemessen. Neben der Carbonylbande des Säureamids 18 , die im IR-Spektrum

8) U.S. Patent 2.649.450, Aug. 18. (1953)
Rohm & Haas Co.
Erf. J.S.STRONG, W.E.CRAIG, V.T.ELKIND.

C.A. 48, P 8271 h

des reinen Endprodukts 18 wiederzufinden ist - 6,08 μ (1640 cm^{-1}) - kann es sich bei der Bande bei 5,8 μ (1680 cm^{-1}) um die C=N-Schwingung einer Imid-zwischenstufe handeln, die als 2-Imino-piperazin 17 formuliert werden könnte. Die zugehörige NH-Valenz-schwingung geht in der breiten OH-Bande unter, die daher rührt, daß die Probe dem wässrigen Reaktionsgemisch entnommen wurde und nicht vollständig vom Wasser befreit worden war.



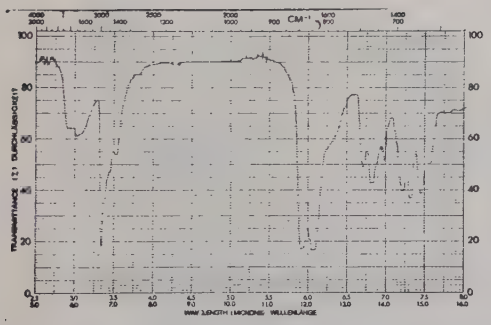


Abb. 2: IR-Spektrum der Verseifung nach 2 h

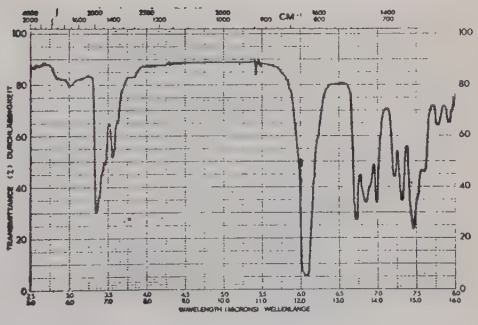
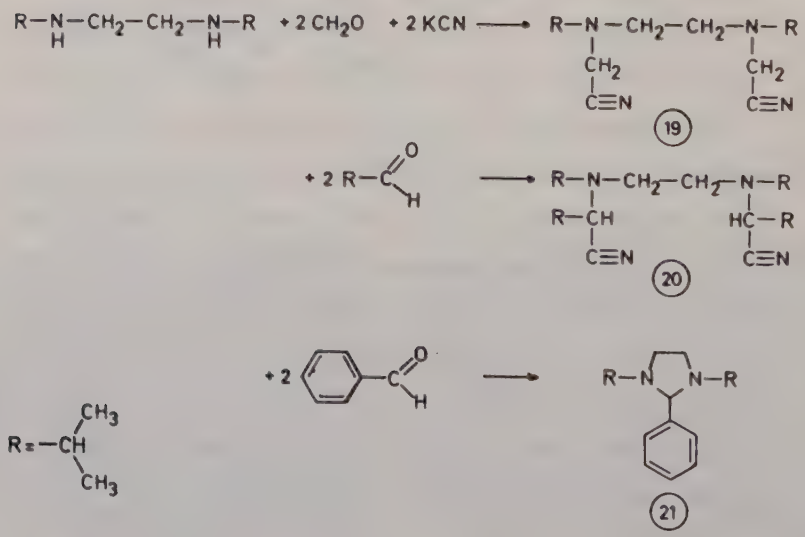


Abb. 3: IR-Spektrum von 18

beide als Film

Bemerkenswert ist, daß sich 1,3-Dialkyl-2-phenyl-imidazolidine nicht mit Blausäure spalten ließen. Immer wurde das Ausgangsprodukt in hoher Ausbeute zurückgewonnen. In Einklang damit steht, daß bei Versuchen, N,N'-Dialkyl-äthylendiamine mit Aldehyden und Kaliumcyanid in N,N'-Dialkyl-N,N'-dicyanomethyl-derivate zu überführen, die gewünschten Produkte mit Formaldehyd 19 und Isobutyraldehyd 20 ohne Schwierigkeiten erhalten wurden.

Dagegen führten die Umsetzungen mit Benzaldehyd zum 2-Phenyl-imidazolidin 21 , das identisch mit einer nach DONIA [9] ohne Zusatz von Cyanid hergestellten Probe war.

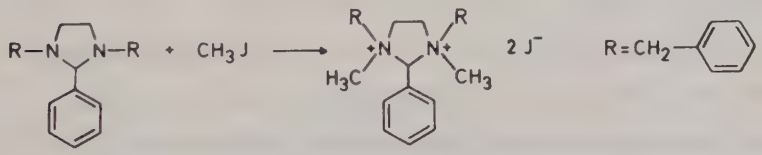


9) R.A.DONIA und Mitarbeiter, J.org.Chemistry 14, 958 (1949)

3. Monoquartäre Salze aus 1,3-Dialkyl-imidazolidinen

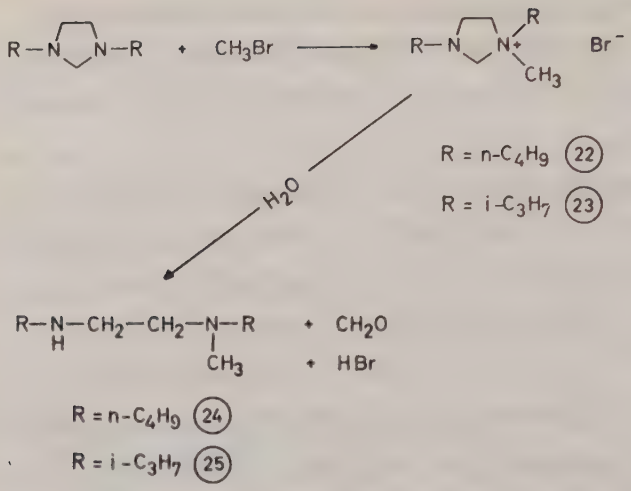
Durch Alkylieren verschiedener 1,3-Dialkyl-imidazolidine sollte versucht werden, monoquartäre Imidazolidiniumsalze zu erhalten.

Monoquartäre Salze der Methylen-diaminreihe sind von H.BÖHME und N.KREUTZKAMP [10] hergestellt und bezüglich ihrer Hydrolyse gründlich untersucht worden. Bisquartäre Imidazolidiniumsalze konnten H.BÖHME und H.ORTH [11] [12] durch Umsetzung von α-halogenierten Aminen mit ß-Chloräthylaminen gewinnen. Einige bisquartäre Imidazolidiniumsalze sind auch von N.G.NOSENKOWA [13] beschrieben worden. Die Autorin setzte 1,3-Dialkyl-2-phenyl-imidazolidine mit Methyljodid in Athanol um.



Ich konnte nun feststellen, daß beim Zugeben von Methylbromid zu absolut ätherischen Lösungen von 1,3-Di-n-butyl-imidazolidin oder 1,3-Di-isopropyl-imidazolidin die monoquartären Salze 22 bzw. 23 der Imidazolidine auskristallisieren.

10) H.BÖHME u. N.KREUTZKAMP, S.B.Ges.Beförd.ges.Naturwiss. Marburg 76, 3 (1953)
11) H.ORTH, Dissertation Marburg 1965
12) H.BÖHME u. H.ORTH, Chem.Ber. 99, 2842 (1966)
13) N.G.NOSENKOWA, C.A. 55, 24759 (1961)

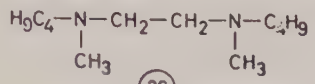


Dabei spielte es keine Rolle, ob das Methylbromid in äquimolarer Menge oder in großem Überschuß gegeben wurde. Die monoquartären Salze sind feuchtigkeitsempfindlich und zerfließen an der Luft schnell unter Zersetzung. Nach der Hydrolyse der Salze lassen sich Aldehyd, Äthylendiamine 24 bzw. 25 und Halogen quantitativ bestimmen, ähnlich wie es von H.BÖHME und N.KREUTZKAMP [10] bei der Hydrolyse monoquartärer Salze der Methylen-diamine beschrieben worden ist. Die Hydrolyseprodukte N-Methyl-N,N'-di-n-butyl-äthylendiamin 24 und N-Methyl-N,N'-di-isopropyl-äthylendiamin 25 konnten isoliert werden.

Bei 24 waren die Analysenwerte nicht eindeutig. Zum Vergleich wurde deshalb N,N'-Dimethyl-N,N'-Di-n-butyl-äthylendiamin 26 durch Eschweiler-Clarke-Methylierung [14] hergestellt.

14) Org. Reactions, Vol. V, 307 (1949)

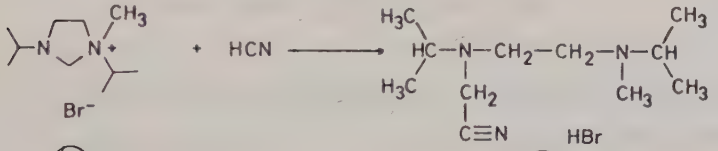
G.G.SHEPHARD und R.G.WILKINSON [15] haben die Methode an anderen Äthylendiaminen benutzt.



(26)

Die Produkte 24 und 26 konnten gaschromatographisch getrennt nachgewiesen werden.

Mit wasserfreier Blausäure lassen sich diese monoquartären Salze ebenfalls umsetzen:



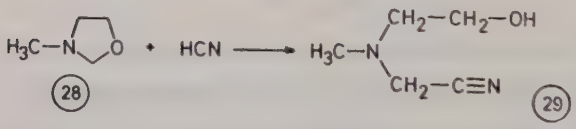
(23) (27)

Dabei entsteht beispielsweise aus 1,3-Di-isopropyl-1-methyl-imidazolidiniumbromid 23 N,N'-Di-isopropyl-N-methyl-N'-cyan-methyl-äthylendiamin 27 .

15) G.G.SHEPHARD u. R.G.WILKINSON, J.med.pharmaz.Chem. 5, 823 (1962)

4. Blausäurespaltungen von 3-Alkyl-oxazolidinen

Ebenso, wie man 1,3-Dialkylimidazolidine als cyclische Aminale auffassen kann, entsprechen 3-Alkyl-oxazolidine in ihrer Darstellungsweise und in ihren bisher bekannten Reaktionen den N-O-Acetalen. Als N-O-Acetale sollten sich die 3-Alkyl-oxazolidine auch durch Blausäure spalten lassen. H.ELLENBERG [16] hatte Diäthylamino-acetonitril durch einfaches Übergießen von Diäthylaminomethyl-äthyläther bei - 15°C in hoher Ausbeute erhalten können. In ebenso glatter Reaktion konnte ich bei - 10°C aus 3-Methyl-oxazolidin 28 und frisch destillierter Blausäure ohne Lösungsmittel N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-glycinonitril 29 in 92 % Ausbeute erhalten.

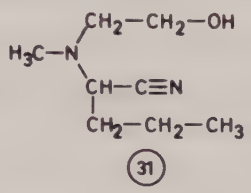


Siedepunkt und Refraktion stimmten mit einer nach G.SATZINGER [17] hergestellten Probe überein.

2-Propyl-3-methyl-oxazolidin 30 reagierte mit überschüssiger Blausäure nicht so heftig. Aber nach mehrstündigem Stehenlassen des Ansatzes konnte

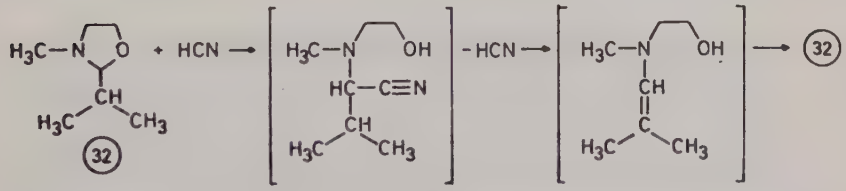
16) H.ELLENBERG, Diss. Marburg 1958
17) G.SATZINGER, Liebigs Ann.Chem. 138, 159 (1960)

N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-α-aminovaleronitril 31 noch in 38 % Ausbeute erhalten werden.



(31)

Aus 2-Isopropyl-3-methyl-oxazolidin 32 konnte kein reines α-Aminonitril mehr gewonnen werden. Es erfolgte zwar eine Spaltung, erkennbar an der starken Erwärmung des Gemischs. Aber selbst bei vorsichtigem Destillieren am Feinvakuum wurde ein Teil der Blausäure wieder abgespalten, das Ausgangsprodukt bildete sich zurück.

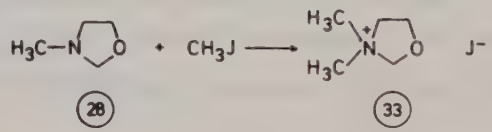


(32)

5. Quartäre Salze aus 3-Alkyl-oxazolidinen.

Von N-O-Acetalen sind einige Alkylierungsversuche beschrieben [19] [20]. Dabei konnten nur in wenigen Fällen quartäre Salze isoliert werden. N.J.LEONARD und Mitarbeiter [21] erhielten 3,3-Dimethyl-oxazolidinium-perchlorate als wasserlösliche, stabile Salze, die auch gegen Säuren beständig sind und erst in alkalischer Lösung zerfallen und dann Formaldehyd abgeben.

Den einfachsten Vertreter dieser Gruppe, das 3,3-Dimethyl-oxazolidinium-jodid 33 habe ich aus 3-Methyl-oxazolidin 26 und Methyljodid herstellen können:



Die Reaktion verläuft in Aethanol, Isopropanol oder Äther exotherm und quantitativ. Arbeitet man in genügender Verdünnung, so scheidet sich das Salz gleich analysenrein ab. Das Protonenresonanzspektrum [22] dieser Substanz ist einfach: Man findet in D_2O (Trimethylsilyl-sulfonsaures Natrium als innerer Standard) für die C-2-Protonen ein Singulett bei 5.05 ppm. (δ), für die

19) G.M.ROBINSON u. R.ROBINSON, J.Chem.Soc. (London) 123, 532 (1923)
20) M.CHAMBON, L.GIRARDET u. A.BOUCHERLE, Bull.soc.chim.France (5) 21, 1060 (1954)
21) N.J.LEONARD, J.V.PAUKSTELIS u. L.E.BRADY, J.Amer.Chem.Soc, 29,3383 (1964)
22) Für die Deutung der Protonenresonanzspektren wurde herangezogen:
H.SUHR, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1965

Protonen an C-4 und an C-5 Multipletts bei 4.55 und 3.80 ppm. (δ). Die Methylprotonen geben ein scharfes Singulett bei 3,4 ppm. (δ). Die Intensitäten der Signale stimmen mit der Anzahl der Protonen überein.

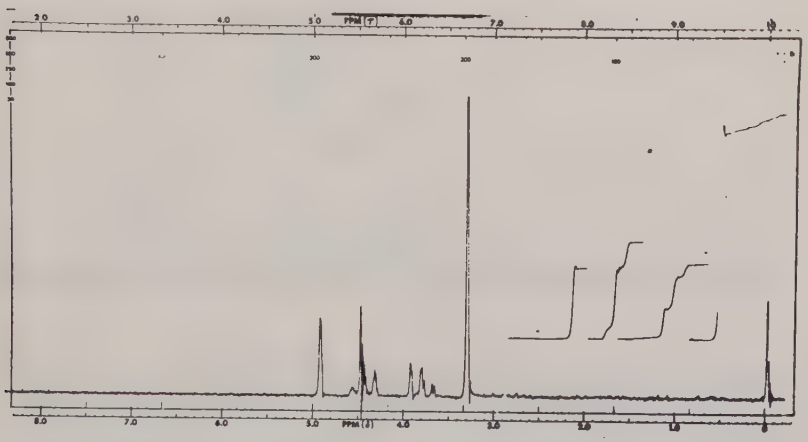
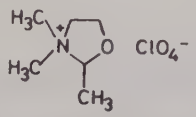


Abb. 4: NMR-Spektrum von 3,3-Dimethyl-oxazolidinium-jodid in D_2O

Das Protonenresonanzspektrum des 2,3,3-Trimethyl-oxazolidinium-perchlorats 34 ist schon komplizierter.



(34)

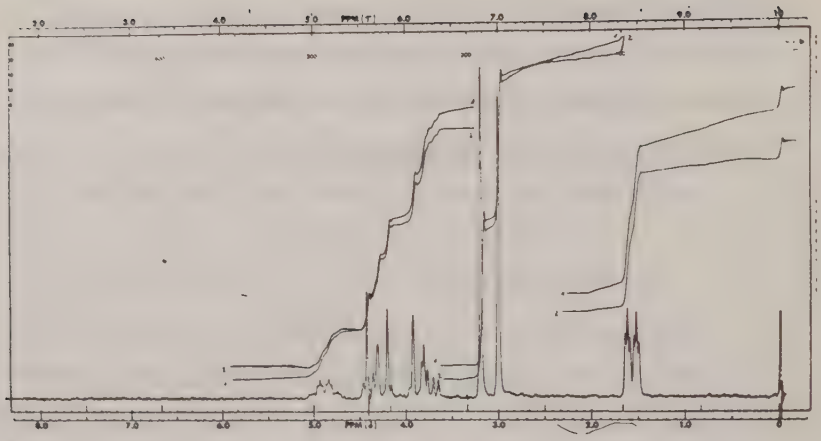
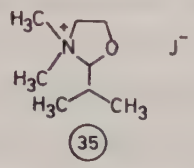


Abb. 5: NMR-Spektrum von 2,3,3-Trimethyl-oxazolidinium-perchlorat 34 in D_2O

Durch die 2-Methyl-Gruppe, die nicht in der Ringebene liegt, sind die Methylgruppen am Stickstoff, die bei 33 ein Signal gaben, nicht mehr gleich abgeschirmt. Man findet zwei gleich intensive Signale bei 3.00 ppm. (δ) und 3,2 ppm. (δ). Die Protonen an C 4 und C 5 koppeln wie vorher miteinander und geben ein A_2B_2 Spektrum mit dem Zentrum bei 4,05 ppm. (δ). Die Protonen der C-2-Methylgruppe koppeln mit dem Proton an C 2. (Kopplungskonstante 6 Hz) Für die C 2 -Protonen entsteht aber kein Dublett, sondern beide Signale sind nochmals aufgespalten. Entsprechend aufgespalten sind auch die Signale der Methylprotonen.

2-Isopropyl-3-methyl-oxazolidin reagiert nicht mehr spontan mit Methyljodid, aber durch schwaches Erwärmen

in Benzol oder Aceton auf dem Wasserbad scheiden sich nach 10 Minuten farblose Kristalle von 2-Isopropyl-3,3-dimethyl-oxazolidinium-jodid 35 ab.



(35)

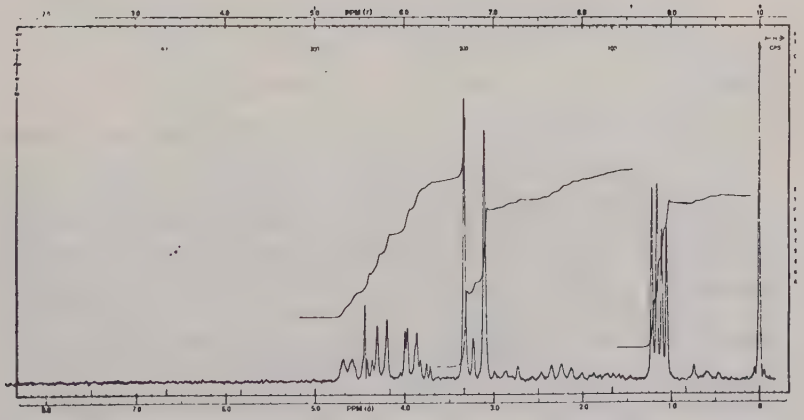
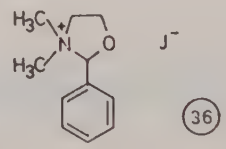


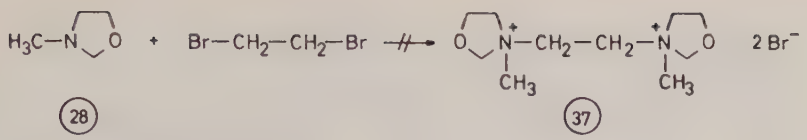
Abb. 6: NMR-Spektrum von 2-Isopropyl-3,3-dimethyl-oxazolidinium-jodid 35

2-Phenyl-3,3-dimethyl-oxazolidinium-jodid 36 ließ sich analog nicht mehr gewinnen. Offenbar tritt in Äthanol, Isopropanol oder Aceton zunächst auch eine Reaktion ein, dann zersetzt sich das quartäre Salz aber sofort. Ohne Lösungsmittel zusammengegeben und kalt gehalten bildeten 2-Phenyl-3-methyl-oxazolidin und Methyljodid ein kristallines Produkt. Ich konnte es allerdings nicht ganz rein erhalten, denn auch beim Umkristallisieren traten Substanzverluste unter Zersetzung ein.



(36)

Längere aliphatische Reste am Stickstoff verhinderten die Bildung kristalliner Alkylierungsprodukte. So wurde versucht, 3-n-Butyloxazolidin und 2-Isopropyl-3-n-butyl-oxazolidin mit Methyljodid in die quartären Salze zu überführen. Sowohl in Äthanol als auch in Aceton trat zwar eine Reaktion ein, denn die Reaktionsgemische trennten sich in zwei Phasen, aber kristalline Produkte konnten nicht erhalten werden. Auch die Überführung in kristalline Perchlorate gelang nicht. Ebensowenig war es möglich, 3-Methyloxazolidin 28 mit Äthylenbromid zum bisquartären Salz 37 umzusetzen.



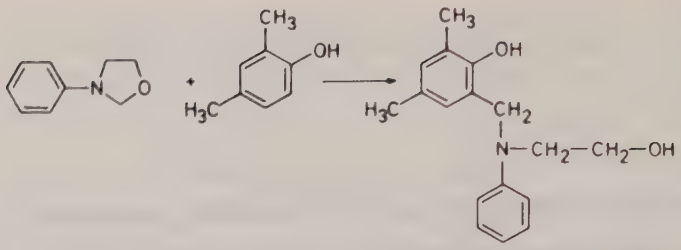
(28) (37)

Im Reagenzglasversuch trat zwar beim Kochen der Komponenten eine leichte Trübung ein, im Autoklaven wurden dann aber nur schwarze Schmieren erhalten, aus denen ich keine sauberen Produkte isolieren konnte. 3-Methyloxazolidin 28 , das mit Methyljodid spontan reagiert hatte, ließ sich schon mit Äthyljodid nicht mehr zu einem kristallinen quartären Derivat umsetzen.

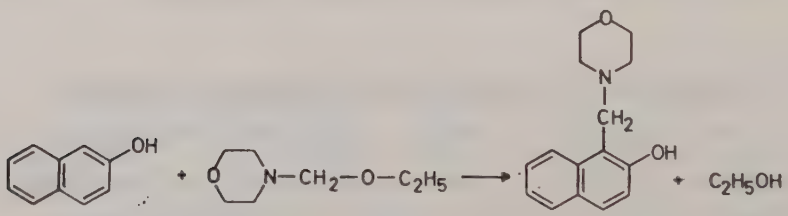
6. Reaktionen von 3-Alkyl-oxazolidinen mit Phenolen.

Um zu überprüfen, wie weit sich andere Reaktionen einfacher N-O-Acetale auf 3-Alkyl-oxazolidine übertragen lassen, sollten auch Umsetzungen mit Phenolen durchgeführt werden. Am Beispiel des 3-Phenyloxazolidins, das weniger reaktionsfähig ist als die 3-Alkyl-oxazolidine, hatten K.D.PETROW und Mitarbeiter [23] gezeigt, daß bei längerem Kochen in einem inerten Lösungsmittel eine Aufspaltung des Oxazolidinrings eintritt:
Das eingesetzte Phenol wird in o-Stellung aminomethyliert.

23) K.D.PETROW und Mitarbeiter,
J.allg.Chem. (UdSSR) 27, (89) 3218 (1957) C. 1959, 1445



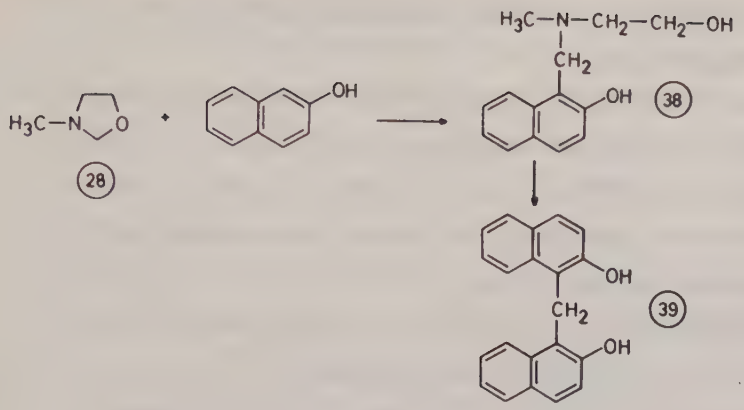
Ähnliche Umsetzungen beschreiben auch J.E.FERNANDEZ und Mitarbeiter [24] zwischen 2-Naphthol und einfachen N-O-Acetalen. Auch hierbei entstehen α-Aminomethylierungsprodukte, die durch direkte Mannich-Umsetzung gleichfalls darstellbar sind.



Mit 3-Alkyl-oxazolidinen scheinen solche Reaktionen auch einzutreten. 3-Methyl-oxazolidin 28 reagiert in wasserfreiem Dioxan bei Zimmertemperatur langsam mit einer äquimolaren Menge 2-Naphthol. Die Reaktion läßt sich gut dadurch verfolgen, daß der stechende Geruch des 3-Methyloxazolidins nachläßt. Da nach Abziehen des Lösungsmittels eine rote viskose Schmiere zurückblieb, die nicht kristallisierte, wurde ein Pikrat von 38 angefertigt.

---

24) J.E.FERNANDEZ, CH.POWELL, J.S.FOWLER, J.chem.Engng. Data 8, 600 (1963)



Das Aminomethylierungsprodukt 38 selbst ließ sich nicht rein gewinnen, da sich bei der Destillation im Feinvakuum unter Zersetzung Methylen-bis-naphthol 39 [26] bildete.

Auch mit Resorcin, Hydrochinon und Brenzkatechin sollten Spaltungen des Oxazolidinrings versucht werden. Alle Phenole reagierten auch, teilweise unter deutlicher Wärmeentwicklung. Besonders heftig war die Reaktion mit Phloroglucin. Definierte Spaltprodukte konnten aber in keinem dieser Ansätze gefunden werden, sodaß ich annehme, daß neben Transaminomethylierungen Polymerisationsreaktionen stattgefunden haben.

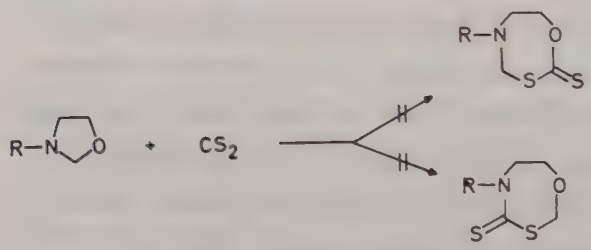
Die gleichen Versuche wurden mit 3-Butyl-oxazolidin durchgeführt. Dabei erhielt ich völlig analoge Ergebnisse.

---

26) H.HOSAEUS, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 3214 (1892)

7. Versuche, den 5-Ring der 3-Alkyl-oxazolidine aufzuweiten.

Auch im Verhalten gegenüber Schwefelkohlenstoff zeigten einfache und cyclische N-O-Acetale keine Unterschiede. H.H.OTTO [27] hatte vergeblich versucht, von N-O-Acetalen ausgehend, mit Schwefelkohlenstoff "Einschiebungsreaktionen" durchzuführen, wie sie von A.EHRENBERG [28] am Bis-piperidino-methan zuerst gezeigt worden waren. R.A.DONIA und Mitarbeiter [29] hatten die Reaktion auf N,N'-Dialkyl-imidazolidine ausgedehnt und den Reaktionsmechanismus geklärt. Meine Versuche, den 5-Ring der 3-Alkyl-oxazolidine in Analogie zur Arbeit von R.A.DONIA [29] zum Siebenring aufzuweiten,

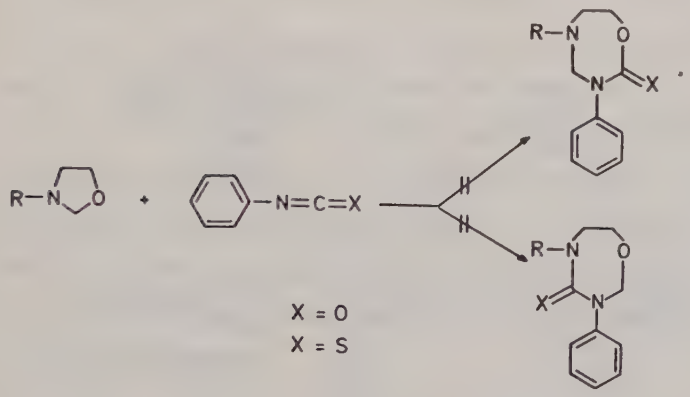


blieben genauso ohne Erfolg. Beim Kochen mit oder ohne Lösungsmittel am Rückfluss färbten sich die Gemische zwar gelb, anschließend konnten die eingesetzten

27) H!H.OTTO, Dissertation Marburg 1966
28) A.EHRENBERG, J.prakt.Chem. (2) 36, 117 (1887)
29) R.A.DONIA und Mitarbeiter, J.org.Chemistry 14, 952 (1949)

3-Alkyl-oxazolidine aber in allen Fällen in über 90 % Ausbeute wieder zurückgewonnen werden.

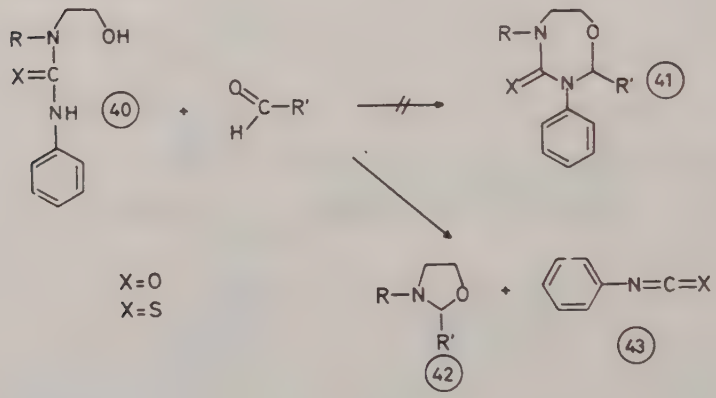
Auch Umsetzungen mit Phenylisocyanat oder mit Phenylsenföl, die an 1,3-Di-alkyl-imidazolidinen glatt verlaufen [30], ließen sich an 3-Alkyl-oxazolidinen nicht durchführen.



Ich habe dann versucht, durch Kochen von N-Phenyl-N'-alkyl-N'-ß-hydroxyäthyl-harnstoffen 40 [31] bzw. -thioharnstoffen [31] (X = S) mit Aldehyden in Toluol am Wasserabscheider eine Umsetzung zu erzwingen. Das erwartete Endprodukt 41 konnte nicht erhalten werden. Zwar schied sich jedesmal nach etwa zwei Stunden die berechnete Menge Wasser ab, aber beim Aufarbeiten

30) W.PASCHE, Diplomarbeit Marburg 1966
31) F.B.DAINS, J.Amer.Chem.Soc. 47, 1984 (1925)

erhielt ich 3-Alkyl-oxazolidin und Phenylisocyanat oder Phenylsenföl, die nach der Destillation gaschromatographisch nachgewiesen wurden und fast rein waren. Der geschilderte Versuch könnte eine Erklärung dafür sein, daß durch direkten Einsatz von 3-Alkyloxazolidin mit Schwefelkohlenstoff, Phenylisocyanat und Phenylsenföl keine Umsetzungen zu erhalten waren.

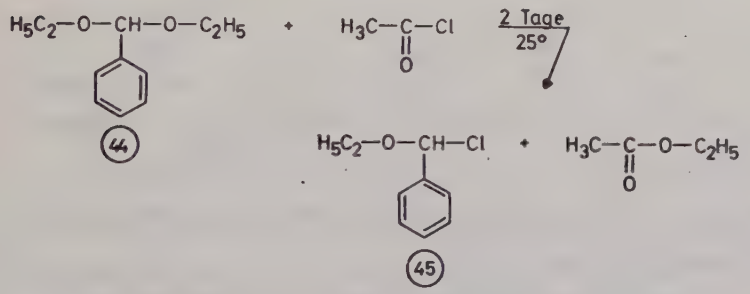


Daß eine Reaktion zwischen dem trisubstituierten Harnstoff 40 und dem Aldehyd eintritt, beweist das abdestillierte Wasser, das sich erst dann bildet, wenn Aldehyd zugegeben wird. Eine Reaktion von Schwefelkohlenstoff, Phenylisocyanat oder Phenylsenföl am Sauerstoff des Oxazolidinrings halte ich für weniger wahrscheinlich,

weil einmal der Stickstoff die am stärksten nucleophile Stelle des Moleküls ist, zum anderen bei dieser Reaktion stabilere Produkte erhalten werden sollten, wie sie H.H.OTTO [27] auf anderem Wege gewonnen hat.

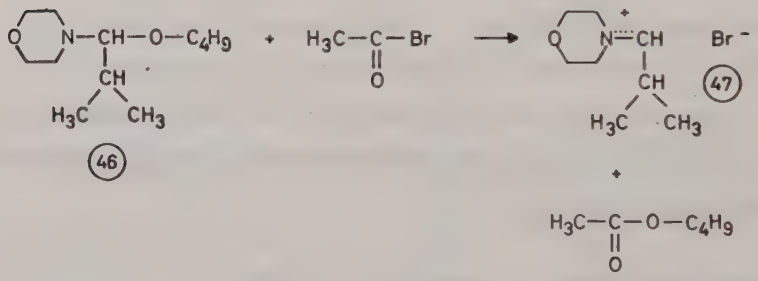
8. Spaltungen von N-O-Acetalen mit Carbonsäurehalogeniden

Besonderes Interesse bestand auch hier wieder an der Umsetzung der cyclischen N-O-Acetale mit Carbonsäurehalogeniden. Wie bei einfachen und cyclischen Aminalen 1 und 5 verlaufen Carbonsäurehalogenidspaltungen an Acetalen einsinnig [33) 34)]. Spaltungen von Acetalen 44 durch Carbonsäurehalogenide oder anorganische Säurehalogenide sind schon länger bekannt. Sie gehören zu den klassischen Darstellungsmethoden für α-Halogenäther 45 und liefern oft auch dann gute Ausbeuten, wenn die üblichen Verfahren versagen.



33) L.SUMMERS, Chem. Reviews 55, 301 (1955)
34) H.MEERWEIN in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden d.organ.Chemie 4.Aufl. Bd. 6/3 S.131 / S.287 G.THIEME Verlag, Stuttgart

Während also Aminal- und Acetalspaltungen mit Carbonsäurehalogeniden glatt verlaufen und präparative Verwendung finden, ist über das Verhalten von N-O-Acetalen gegenüber Carbonsäurehalogeniden nur wenig gearbeitet worden. H.BÖHME und K.HARTKE [1] haben die Spaltung des von H.BÖHME und H.ELLENBERG [35] beschriebenen α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äthers 46 mit Acetylbromid in sorgfältig getrocknetem Äther durchgeführt und dabei N-α-Bromisobutyl-morpholin 47 in ca. 90 % Ausbeute und als zweites Spaltprodukt Essigsäure-n-butylester erhalten.

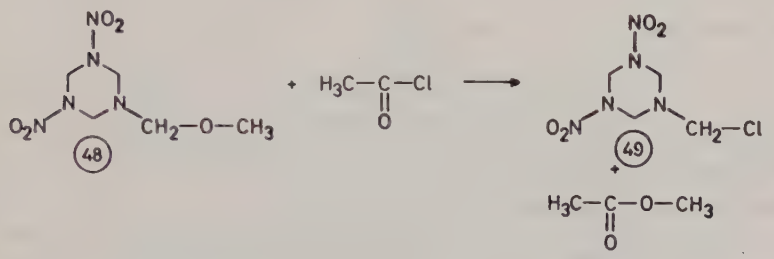


Hier war also die Spaltung des N-O-Acetals 46 zwischen dem Äthersauerstoff und dem Methylenkohlenstoffatom eingetreten. Ein besonderer Mechanismus wurde für die Spaltung nicht formuliert.

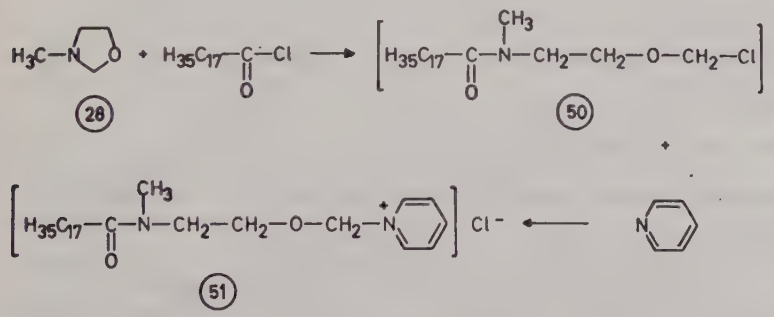
Die gleiche Spaltrichtung hatten K.W.DUNNING und W.J.DUNNING [36] bei der Umsetzung von 1-Methoxymethyl-3,5-dinitro-1,3,5-triaza-cyclohexan 48 mit Acetylchlorid

35) H.BÖHME u. H.ELLENBERG, Chem.Ber. 92, 2976 (1959)
36) K.W.DUNNING u. W.J.DUNNING, J.chem.Soc. (London) 1950, 2925

feststellen können und 1-Chlormethyl-3,5-dinitro-1,3,5-triaza-cyclohexan 49 in 88 % Ausbeute erhalten können.



Andererseits ist in einer Patentschrift der BASF [37] die folgende Spaltung von 3-Alkyl-oxazolidinen 28 mit Carbonsäurehalogeniden beschrieben:



Der Oxazolidinring 28 wird aufgespalten, das primäre Spaltprodukt 50 wird nicht isoliert, sondern mit tertiären Aminen umgesetzt. Im Gegensatz zur Spaltung des α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äthers 46 wird hier die Öffnung des Oxazolidinrings (= Spaltung des N-O-Acetals)

37) DBP 961 804 (11.Apr.1957), Badische Anilin- und Sodafabrik A.G.
Erfinder: E.PLÖTZ

zwischen dem tertiären Stickstoff und dem Methylenkohlenstoff angenommen, sodaß ein α-Halogenäther 50 entsteht, der mit dem zugesetzten tertiären Amin ein quartäres Salz 51 bilden kann.

Da die Ergebnisse der beschriebenen Reaktionen nicht miteinander in Einklang stehen, war es meine Aufgabe, das Verhalten von N-O-Acetalen gegenüber Carbonsäurehalogeniden zu überprüfen.

Nach den Angaben der Patentschrift [37] ließ ich Acetylchlorid unter Rühren und Kontrolle der Reaktionstemperatur zu 3-Methyloxazolidin 28 tropfen. Ich erhielt ein viskoses Öl, das auch bei wochenlangem Stehenlassen nicht kristallisierte. Es ließ sich auch nicht in eine definierte analysenreine Substanz überführen. Das Produkt löste sich in Wasser, wie die Analyse zeigte, unter vollständiger Hydrolyse, denn Formaldehyd und Halogen konnten bei verschiedenen Ansätzen jeweils ungefähr im Verhältnis der angewandten Mengen der Ausgangsstoffe titriert werden.

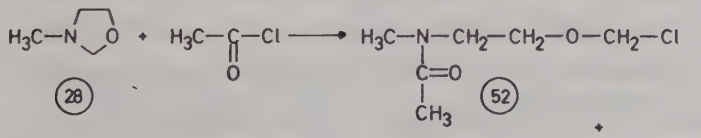
Um eventuell definierte Reaktionsprodukte zu erhalten, erschien es mir aussichtsreicher, die Spaltungen in geschlossener Apparatur in einem inerten Lösungsmittel zu versuchen, jedoch führte auch sorgfältigster Ausschluß von Feuchtigkeit und Arbeiten in Äther unter Stickstoff zunächst zu keinem Erfolg. Tropfte ich z.B. Benzoylchlorid in eine ätherische Lösung der äquimolaren Menge 3-Butyloxazolidin 28 ,

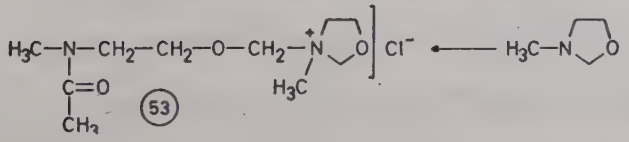
37) DBP 961 804 (11.Apr.1957), Badische Anilin- und Sodafabrik A.G.
Erfinder: E.PLÖTZ

(R = n-C_4H_9), so fielen zunächst farblose Flocken aus, die aber bei weiterem Zutropfen bald schmierig wurden, schließlich zerflossen und nach Beenden der Reaktion am Boden des Gefäßes eine farblose bis schwach gelb gefärbte in Äther unlösliche Schicht bildeten.

Die Verhältnisse waren beim Einsatz anderer 3-Alkyl-oxazolidine wie auch anderer Säurechloride oder Chlorameisensäureäthylester ganz ähnlich. In keinem Fall konnten feste definierte Produkte erhalten werden. Nie gelang es, die erhaltenen Schmieren irgendwie aufzuarbeiten und zu sauberen Folgeprodukten zu gelangen. Einige der Gemische habe ich jeweils mehrfach mit Äther durchgeschüttelt, dann versucht, Lösungsmittel und flüchtige überschüssige Ausgangsstoffe durch zweistündiges Absaugen an der Ölpumpe bei 40 - 45°C zu entfernen. Aber auch bei den Rückständen dieser Prozedur lieferten Formaldehydbestimmung und Titration des Halogens nur wenig brauchbare Werte.

Legt man den Reaktionsmechanismus zugrunde, wie er in der Patentschrift der BASF [37] formuliert ist, so könnten folgende Reaktionsschritte abgelaufen sein:





Der zunächst entstehende α-Halogenäther 52 konkurriert mit dem zutropfenden Säurehalogenid und bildet mit dem am Anfang der Reaktion im Überschuß vorliegenden 3-Alkyl-oxazolidin 28 das Ammoniumsalz 53 .

Nicht nur das formulierte Endprodukt 53 , sondern auch die Zwischenstufe 52 sowie nicht umgesetztes Säurehalogenid können in dem Gemisch vorliegen. So sind die schlechten Analysenwerte verständlich. Wenn man bedenkt, daß Alkylierungen von 3-Alkyl-oxazolidinen mit Methyljodid nur in wenigen Fällen zu kristallinen quartären Salzen führten, wie vorstehend gezeigt worden war, und daß auch einfache N-O-Acetale wie Diäthylamino-methyl-n-butyl-äther beim Alkylieren nur schlecht analysierbare Öle lieferte [19], ist es verständlich, daß die beschriebenen Gemische nicht zur Kristallisation zu bringen sind.

Daß α-Halogenäther mit N-O-Acetalen nicht nur zu den von der BASF [37] formulierten quartären Salzen 51 und 53 , sondern auch in schwerer überschaubarer Reaktion zu Acetalgemischen und α-halogeniertem Amin reagieren können, beschreiben D.MARTIN und A.WEISE [38], ohne auf einen Mechanismus einzugehen.

Um solche komplizierten Folgeprodukte nach Möglichkeit zu vermeiden, habe ich alle späteren Umsetzungen so durchgeführt, daß ich das Säurechlorid vorgelegt und das 3-Alkyl-oxazolidin langsam zugetropft habe. Damit sollte zu jeder Zeit der Reaktion ein Überschuß an

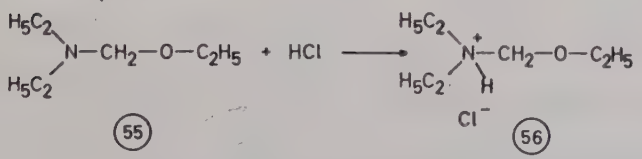
---

38) D.MARTIN u. A.WEISE, Chem.Ber. 99, 3367 (1966)

Säurechlorid vorhanden sein. Da das Säurechlorid in den meisten Fällen reaktionsfähiger sein dürfte als der entstehende α-Halogenäther, konnte ich so die Bildung quartärer Salze stark zurückdrängen.

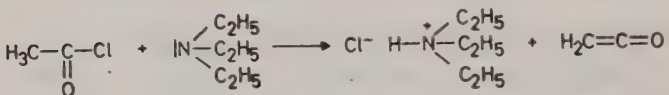
Wurde z.B. eine ätherische Lösung von 3-Methyloxazolidin 28 langsam unter Rühren in Acetylchloridlösung getropft, so schieden sich nur anfangs wenige farblose Flocken aus, die später nach dem Abfiltrieren durch Titration von Halogen und Formaldehyd als 3-Methyloxazolidin-hydrochlorid 54 identifiziert werden konnten.

Obwohl sowohl die Spaltapparatur als auch die benutzten Reagentien und Lösungsmittel sorgfältig wasserfrei gemacht worden waren und unter leichtem Überdruck von getrocknetem Stickstoff gearbeitet wurde, ließen sich offenbar geringe Spuren Feuchtigkeit doch nicht ausschließen, sodaß eine Hydrolyse der eingesetzten Säurechloride und eine Fällung von Oxazolidin-hydrochlorid erfolgte. Daß N-O-Acetale 55 mit Halogenwasserstoffen in Äther zunächst Salze 56 bilden und erst nach Zugabe des Halogenwasserstoffs über die äquivalente Menge hinaus zur Aufspaltung zu bringen sind, haben schon H.BÖHME und Mitarbeiter [10) 35)] gefunden.

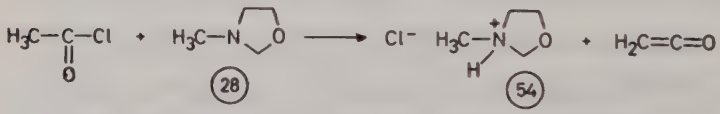


(55) (56)

Bei Spaltungen mit Carbonsäurehalogeniden, die am α-C-Atom Wasserstoffatome tragen, ist außerdem in Betracht zu ziehen, daß 3-Alkyl-oxazolidine als tertiäre Amine den Säurechloriden Halogenwasserstoff entziehen können, wie es von E.WEDEKIND [39] am System Acetylchlorid - Triäthylamin zuerst beschrieben worden ist.



Entsprechend könnte man hier formulieren:

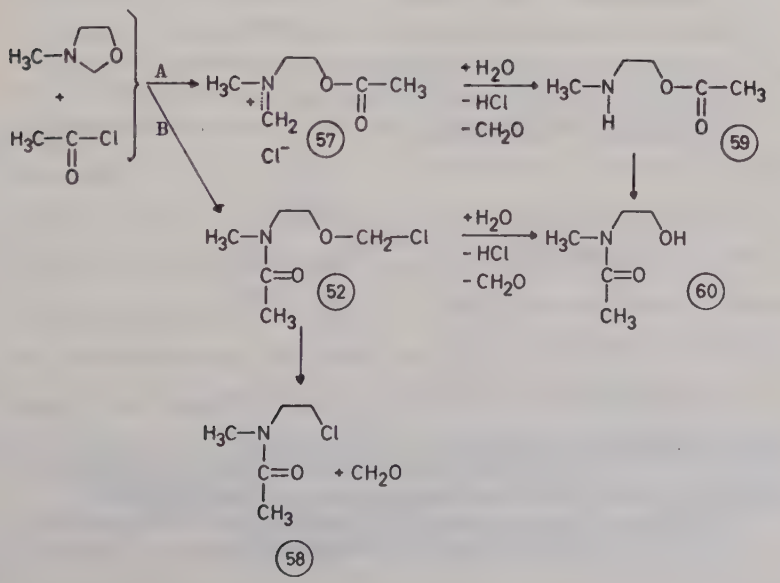


Solche 3-Alkyl-oxazolidin-hydrochloride konnten bei fast allen Spaltungen gefunden werden. Nie war ihre Menge aber größer als etwa 10 % der theoretischen Ausbeute.

Nach dem Abfiltrieren des Salzes 54 unter Stickstoff wurde ein klares Filtrat erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter Feuchtigkeitsausschluß im Vakuum entfernt. Es hinterblieb ein fast farbloses Öl, das an der Luft nach Formaldehyd roch. Es löste sich klar in Wasser, bei der Chloridbestimmung nach Volhard wurden aber nur 68 % und bei der Formaldehydbestimmung mit Dimedon [4] nur 65 %

39) E.WEDEKIND, Liebigs Ann.Chem. 318, 99 (1901) 323, 246 (1902)

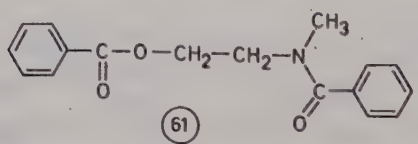
der erwarteten Werte gefunden. Durch Destillation konnte das Produkt auch im Feinvakuum nicht gereinigt werden, es trat Zersetzung ein, im Kühler der Destillationsapparatur setzte sich Paraformaldehyd ab. Der Chloridgehalt (nach Volhard) war nach der Destillation noch geringer geworden. Nach der Bestimmung von Chlorid und Formaldehyd in ungefähr äquimolaren Mengen konnte ich zwar die Existenz eines zu etwa 65 % unzersetzten Spaltprodukts annehmen, über dessen Struktur ließ sich damit aber noch nichts aussagen. Die Spaltung des 3-Methyloxazolidins 28 mit Acetylchlorid führt unabhängig davon, welches Endprodukt - 52 oder 57 - man formuliert, zu einer Substanz, die durch eine Analyse nicht von der anderen zu unterscheiden ist. Außerdem dürften beide - 52 und 57 - etwa die gleiche Bereitschaft zeigen, in wässriger Lösung Formaldehyd und Chlorid abzuspalten.



Nimmt man 52 als Spaltprodukt an, so kann die teilweise Zersetzung, die ich beim Versuch zu destillieren beobachtet hatte, unter Abspaltung von Formaldehyd zu N-Methyl-N-ß-chloräthyl-acetamid 58 führen. Es hat auch keinen Sinn, das Spaltprodukt - 52 oder 57 - zu hydrolysieren, denn in jedem Fall würde man bei alkalischem Aufarbeiten zu N-ß-hydroxyäthyl-N-methyl-acetamid 60 gelangen, weil ß-Methylaminoäthyl-acetat 59 als freie Base nicht beständig ist. In alkalischer Lösung tritt durch Aminolyse des Esters Umacylierung ein [11) 40)].

Umgekehrt ist in stark saurer Lösung, etwa alkoholischer HCl, auch O⟶N-Acylübergang möglich [41)].

Anm.: Daß die Verhältnisse schon bei Anwendung von Benzoylchlorid anders liegen als bei Acetylchlorid, zeigt der Versuch, N-Methylaminoäthanol mit Benzoylchlorid umzusetzen. Während bei der Acetylierung von Methylaminoäthanol oder Butylaminoäthanol bei Einsatz äquimolarer Mengen nur N-acyliertes Produkt isoliert wurde, erhält man ausgehend von Benzoylchlorid neben wenig N-Benzoyl-N-methyl-aminoäthanol N-Benzoyl-N-methyl-2-aminoäthyl-Benzoesäure-ester 61 als Hauptprodukt.



(61)

40) G.R.PORTER, H.N.RYDON u. J.A.SHOFIELD, J.chem.Soc. (London) 1960, 2689

41) referiert unter stereochemischen Aspekten in: E.L.ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966 S.172

Einen besseren Hinweis auf die Struktur gibt das als Film aufgenommene Infrarotspektrum des rohen Spaltprodukts - 52 bzw. 57 -.

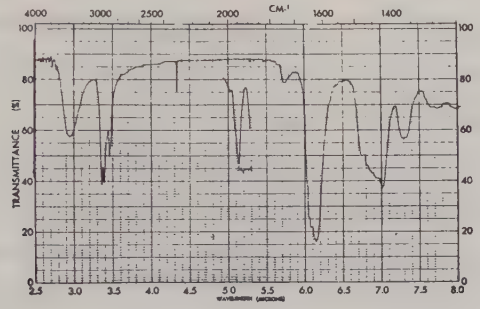


Abb. 7: Infrarotspektrum des rohen Spaltprodukts als Film

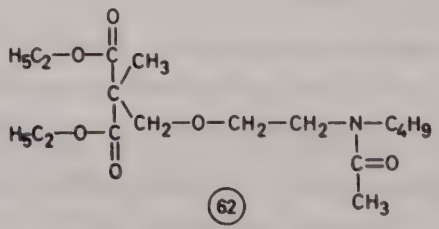
Die starke Bande bei 1640 cm^{-1} (6.08 μ) kann man einem Amid zuordnen [42]. Die gleiche Bande war auch bei allen anderen Umsetzungsprodukten von 3-Alkyloxazolidinen mit Carbonsäurehalogeniden gut erkennbar, wogegen im Bereich von 1700 - 1750 cm^{-1} (5,6 - 5,8 μ) in keinem Fall Banden zu finden waren. In diesem Bereich wären die Carbonylbanden zu erwarten gewesen, wenn die Spaltprodukte Esterfunktionen enthalten hätten. Daß auch im Bereich um 3300 cm^{-1} breite Banden auftauchen, deutet auf eine teilweise Hydrolyse der Produkte und steht in Einklang mit den niedrigen Chlorid- und Formaldehydwerten. Nach dem ausschließlichen Auftreten von Carbonylbanden im "Amidbereich" der Infrarotspektren konnte ich aber immerhin annehmen, die Spaltung der

42) Interpretation der Infrarotspektren nach:
L.J.BELLAMY: Ultrarotspektrum und chemische Konstitution
2.Aufl. 1966,
Verlag Dietrich Steinkopff, Darmstadt

3-Alkyl-oxazolidine sei zwischen dem Stickstoff und dem Methylenkohlenstoffatom erfolgt, sodaß nach Weg B α-Halogenäther entstanden sind.

Im Folgenden habe ich mehrere rohe Spaltprodukte Reaktionen unterworfen, die mit α-halogenierten Äthern schon durchgeführt worden sind.

Ließ ich zur klaren ätherischen Lösung, die ich aus der Spaltung von 3-n-Butyl-oxazolidin mit Acetylchlorid erhalten hatte, eine Lösung von Natrium-monomethylmalonsäure-diäthylester tropfen, so schied sich unter Erwärmung Natriumchlorid ab. Aus dem Filtrat konnte ich dann am Feinvakuum ein fast farbloses Öl destillieren, dessen Analysenwerte auf den durch das Spaltprodukt substituierten Methylmalonester 62 paßten:



(62)

Auch das Infrarotspektrum, das wieder als Film aufgenommen wurde, steht in Einklang mit dieser Struktur. Die Carbonyl-bande bei 1650 cm^{-1} (6,07 μ) kann man wieder dem Acetamid zuordnen, während die etwa gleich starke Bande bei 1740 cm^{-1} (5,75 μ) von den Estergruppen des Malonesters herrührt.

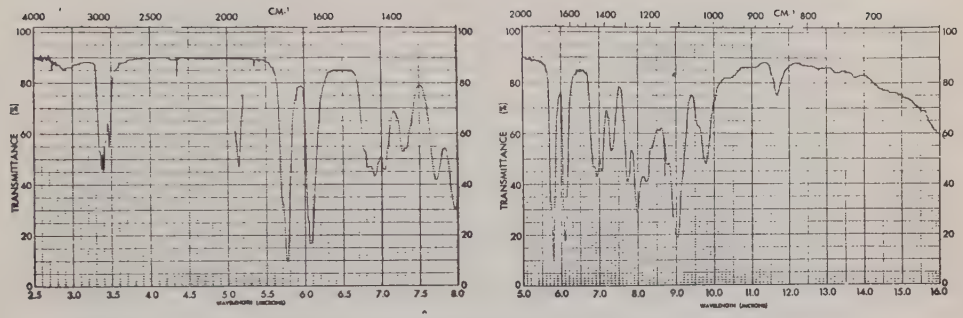
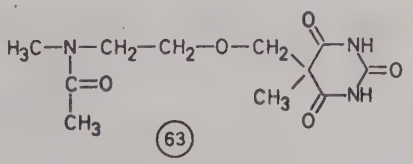


Abb. 8: IR-Spektrum von Methyl-(N-acetyl-N-n-butyl-2-amino-äthoxymethyl)-malonsäurediäthylester 62

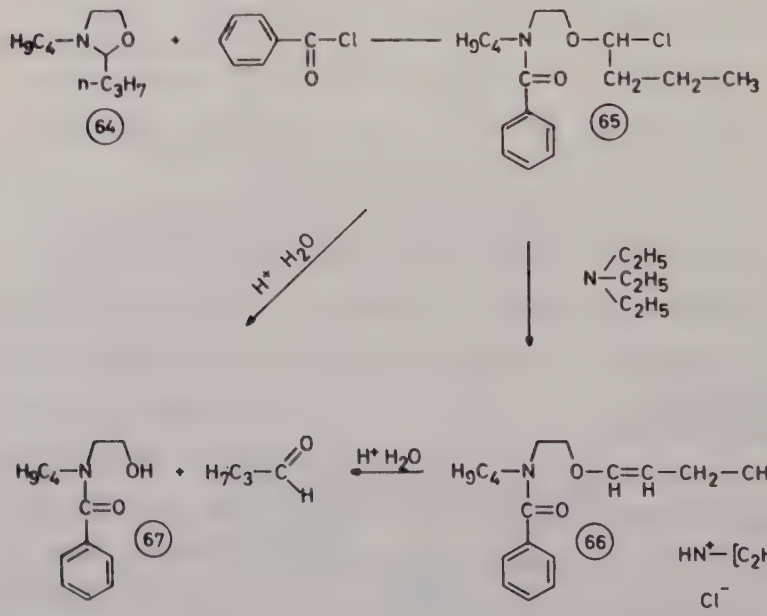
Auch die rohen Umsetzungsprodukte anderer Oxazolidinspaltungen ließen sich in gleicher Weise mit Natriummalonestersalzen umsetzen. Mit zunehmender Größe der Substituenten am Stickstoff des Oxazolidins und des Säurechlorids werden die Substanzen aber schlechter destillierbar. Man erhält dann geringere Ausbeuten und oft auch nur noch unreine Substanzen.

Da es sich in allen Fällen um ölige Flüssigkeiten handelte, die auch bei längerem Stehenlassen keine Kristalle abschieden, wurden zwei der Malonesteraddukte mit Harnstoff zu kristallinen Barbitursäurederivaten 63 umgesetzt.



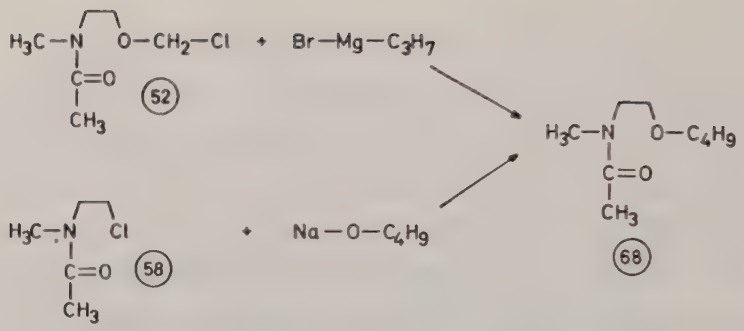
(63)

Die Spaltungen von 2,3-Dialkyl-oxazolidinen führen gleichfalls zu α-Halogenäthern, aus denen sich mit tertiären Aminen Halogenwasserstoff abspalten läßt. Bei der Spaltung von 2-Propyl-3-butyl-oxazolidin 64 mit Benzoylchlorid in Äther hinterbleibt nach Filtration der Lösung und Abdestillieren des Äthers ein fast farbloses Öl 65 , dessen Chloridwert etwas zu hoch gefunden wurde, was an einer Verunreinigung durch überschüssiges Benzoylchlorid liegen kann. Mit Triäthylamin in Äther konnte aus diesem Öl Chlorwasserstoff abgespalten und Triäthylaminhydrochlorid in 85 % Ausbeute erhalten werden.

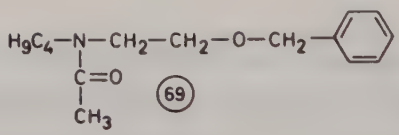


In der Mutterlauge hinterblieb nach Abziehen des Äthers ein schwach gelbes Öl 66 , das an der Luft nach Butyraldehyd roch. Es konnte leider auch durch zweimalige Destillation im Feinvakuum nicht rein erhalten werden. Im Infrarotspektrum war immer noch eine Bande bei 3,0 μ (3400 cm^{-1}) vorhanden, sodaß ich eine Verunreinigung mit dem Hydrolyseprodukt N-n-Butyl-N-ß-hydroxyäthyl-benzamid 67 annehmen mußte. Mit der geforderten Vinylätherstruktur 66 steht aber in Einklang, daß die Substanz mit Dinitrophenylhydrazin-Phosphorsäure-Reagenz das Dinitrophenylhydrazon des n-Butyraldehyds gibt, das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nachgewiesen wurde. Bei einer quantitativen Bestimmung des n-Butyraldehyds nach der Oxim-Methode wurden 77 % der berechneten Menge gefunden.

Durch Umsetzung der rohen Spaltprodukte mit Grignard-reagentien gelangte ich auch zu gesättigten Äthern. Die ätherische Lösung von 52 , hergestellt aus 3-Methyl-oxazolidin mit Acetylchlorid in Äther, wurde mit Propylmagnesium-bromidlösung in geringem Unterschuß versetzt. Nach dem Aufarbeiten konnte N-Methyl-N-2-butyloxyäthyl-acetamid 68 in 45 % Ausbeute erhalten werden.



Die gleiche Substanz gewann ich durch Umsetzung von N-Methyl-N-2-chloräthyl-acetamid 58 [43] mit Natriumbutylat in n-Butanol. Aus 3-n-Butyloxazolidin, Acetylchlorid und Phenylmagnesiumbromid wurde der entsprechende Benzyläther 69 gewonnen.

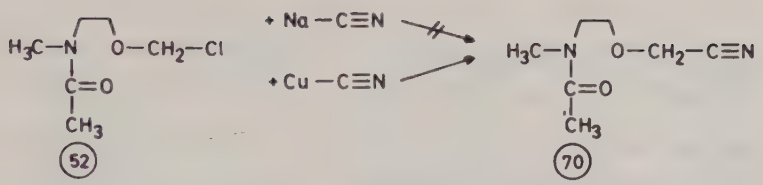


Schließlich sollte versucht werden, die durch Spaltung erhaltenen α-Halogenäther mit Natriumcyanid in wasserfreiem Dimethylformamid umzusetzen [44]. Die gewünschten Nitrile entstanden auf diesem Weg nicht. Dagegen konnte ich die Nitrile 70 erhalten, wenn ich die Spaltprodukte in siedendem Toluol mit Kupfercyanid zur Reaktion brachte.

---

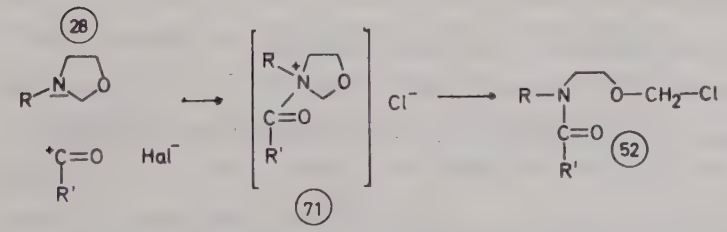
43) A.F.NIKOLAJEW, M.E.ROSENBERG, N.W.DANIEL u. G.P.TERESCHTSCHENKO
J.allg.Chem. (UdSSR) 33 (95), 391 (1963)
C. 1965, 41-o918

44) P.A.ARGABRIGHT u. D.W.HALL, Chem. and Ind. 1964, 1365



Bisher konnte durch Spaltung verschiedener 3-Alkyl-oxazolidine mit Carbonsäurehalogeniden und durch weitere Umsetzungen der Spaltprodukte gezeigt werden, daß ausschließlich α-Halogenäther und keine α-halogenierten Amine entstehen. Der Ablauf der Reaktionen entspricht also dem Weg, wie er in der Patentschrift der BASF [37] postuliert wird.

Denkt man sich den Reaktionsmechanismus so, wie ihn H.BÖHME und K.HARTKE [1] für die Spaltung der Aminale mit Carbonsäurehalogeniden formuliert haben, so stehen diese Ergebnisse auch im Einklang mit der Theorie:



Im 3-Alkyl-oxazolidin 28 dürfte das Stickstoffatom die am stärksten nucleophile Stelle des Moleküls sein [45]. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs greift das Acylkation nucleophil an. Durch den Elektronenzug des nun positivierten Stickstoffs wird die Bindung Stickstoff-Methylenkohlenstoff polarisiert, sie spaltet auf: Als "Nebenprodukt der Amidbildung" (K.HARTKE) entsteht hier der α-Halogenäther im gleichen Molekül.

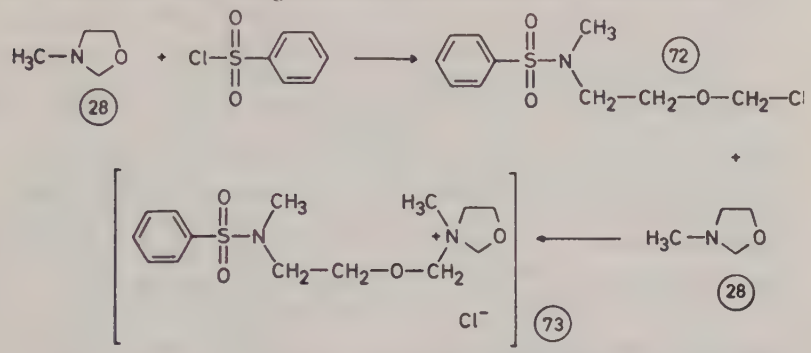
Auf weniger reaktionsfähige Säurechloride lassen sich diese Ergebnisse aber nur bedingt übertragen. Spaltungen mit Benzolsulfochlorid sind bisher nur von Aminalen beschrieben worden [46]. Versuche, auch 3-Alkyloxazolidine mit Benzolsulfochlorid zu spalten, verliefen zunächst unübersichtlich. Ich hatte schon erwartet, daß Benzolsulfochlorid langsamer reagieren würde als die bisher verwandten Carbonsäurehalogenide und hatte deshalb die Lösung des Oxazolidins in viel Äther besonders langsam zutropfen lassen. Offensichtlich reagieren die entstehenden α-halogenierten Äther aber schneller als Benzolsulfochlorid, denn bei Einsatz äquimolarer Mengen 3-Alkyloxazolidin und Benzolsulfochlorid konnte nach Beenden des Versuchs jeweils etwa 45 % der eingesetzten Menge Benzolsulfochlorid wieder abdestilliert werden.

---

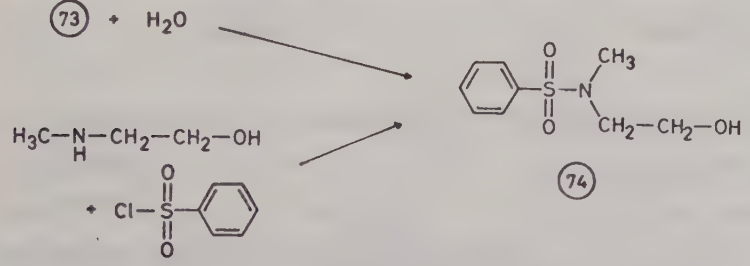
45) E.S.GOULD, Mechanismus u. Struktur i.d.organ.Chemie Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962 S.307 ff.

46) K.-H.MEYER-DULHEUER, Diss. Marburg 1964

So kann man auf folgendes Reaktionsschema schließen:

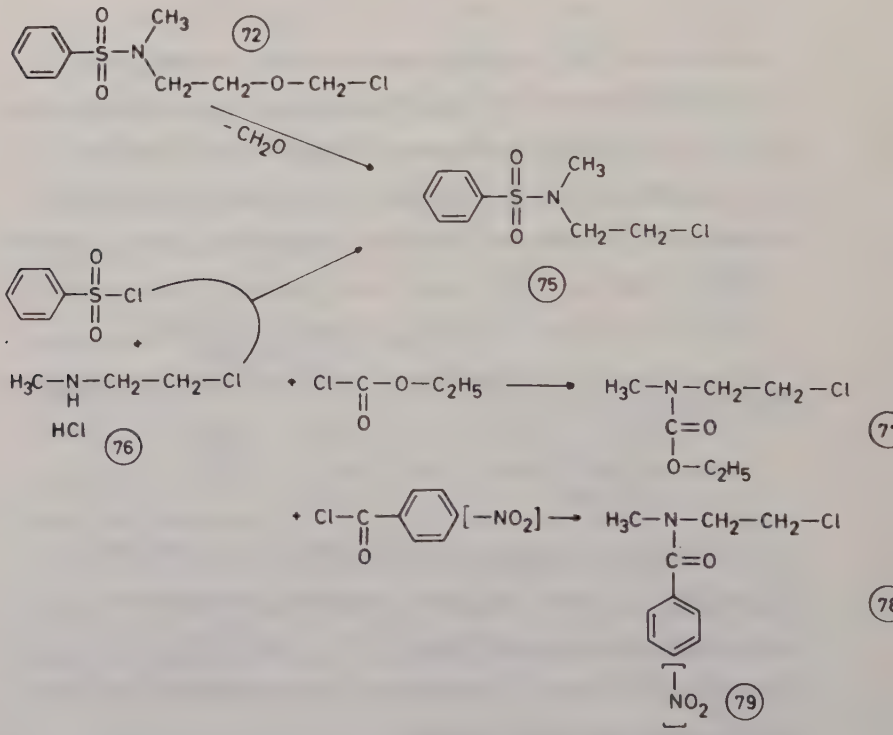


Das Salz 73 konnte nicht isoliert werden. Aus der ätherischen Lösung des Reaktionsgemischs schied sich nur ein nicht kristallisierendes, trübes Öl ab. Ein Teil davon wurde in 1-n-Natronlauge hydrolysiert, mit Äther extrahiert und aus der Retorte destilliert. Dabei erhielt



ich, wegen Zersetzungserscheinungen in der Retorte allerdings in sehr geringer Ausbeute, N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-benzolsulfoamid 74 , das sich als identisch mit einem Produkt aus Benzolsulfochlorid und N-Methyl-äthanolamin erwies.

Hätte der α-Halogenäther 72 selbst noch in der ätherischen Lösung des Reaktionsgemischs vorgelegen, so sollte man bei einer Zersetzungsdestillation eventuell N-Methyl-N-2-chloräthyl-benzolsulfonamid 75 im Rückstand erhalten können. Das war aber nicht der Fall. 75 war dagegen aus Benzolsulfochlorid und N-Methyl-2-chloräthyl-aminhydrochlorid 76 nach einer Methode von A.F.NIKOLAJEW und Mitarbeitern [43] in 67 % Ausbeute zu gewinnen.



N-Methyl-2-chloräthylamin-hydrochlorid 76 ließ sich auch durch andere Säurechloride bequem acylieren. So konnte ich 77 , 78 und 79 erhalten.

Nun sollten die Spaltungen einfacher, nicht cyclischer N-O-Acetale mit Carbonsäurehalogeniden überprüft werden. Schon ein Vorversuch mit Piperidinomethyl-äthyl-äther und Acetylchlorid im Reagenzglas lehrte, daß auch hier nur geringe Mengen in Äther unlöslicher Produkte anfallen. Es konnte also nur sehr wenig oder gar kein α-halogeniertes Amin entstanden sein.

Bei Durchführung der gleichen Spaltung in geschlossener, sorgfältig getrockneter Aminalspaltapparatur unter Stickstoff konnten auch nur etwa 5 % der erwarteten Menge an kristallinen Produkten erhalten werden, die sich als Hydrochlorid des Piperidinomethyl-äthyl-äthers erwiesen. Das Filtrat wurde dann weitgehend vom Lösungsmittel befreit, im Wasserstrahlvakuum in eine auf - 70°C gekühlte Falle überdestilliert und gaschromatographisch untersucht. (Abb. 9)

Zunächst wurde festgestellt, daß reiner, frisch destillierter Chlormethyl-äthyläther nicht unzersetzt über die Säule geht (Spur 0 und 1). Da die gleichen Peaks im Gaschromatogramm der abdestillierten Probe (Spur 3 und 4) wiedergefunden wurden, sollten die Reaktionsverhältnisse in weiteren Versuchen überprüft werden.

Zu den Spaltungen eignet sich auch nicht jedes N-O-Acetal. Bei einigen liegen die Siedepunkte sehr dicht bei den Siedepunkten der entsprechenden symmetrischen Aminale, deren Bildung bei der Darstellung der N-O-Acetale aus Amin, Aldehyd und Alkohol nicht vermieden werden kann.

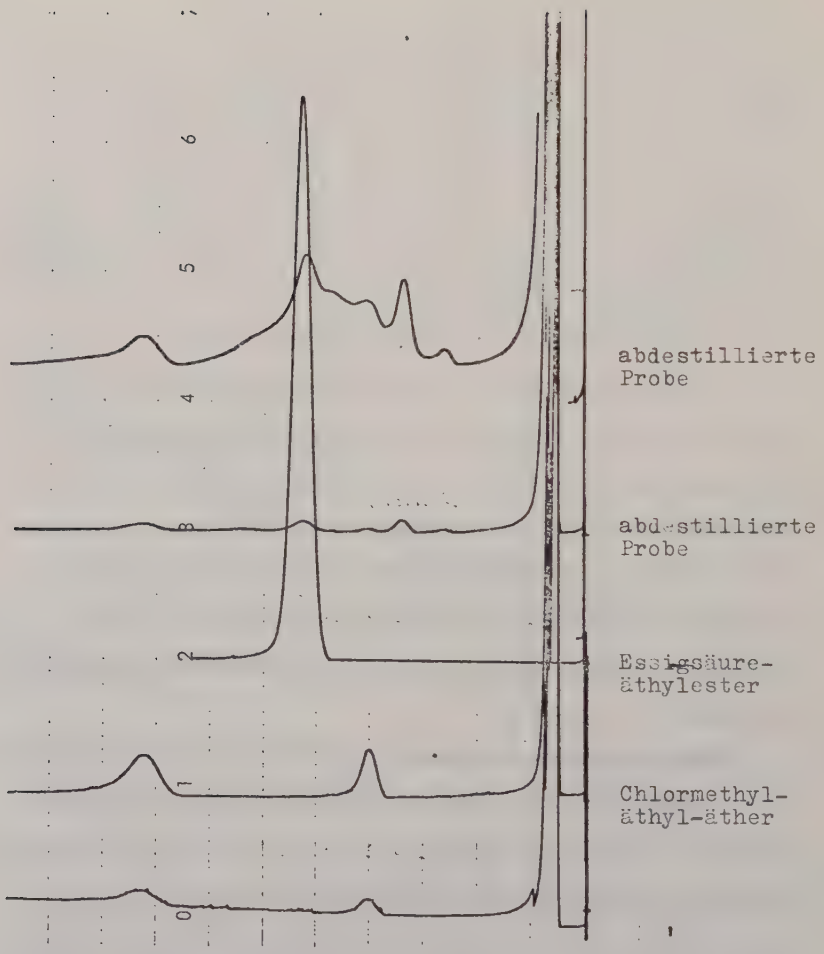


Abb. 9: Gaschromatogramm einer abdestillierten Probe der Umsetzung zwischen Piperidinomethyl-äthyläther und Acetylchlorid

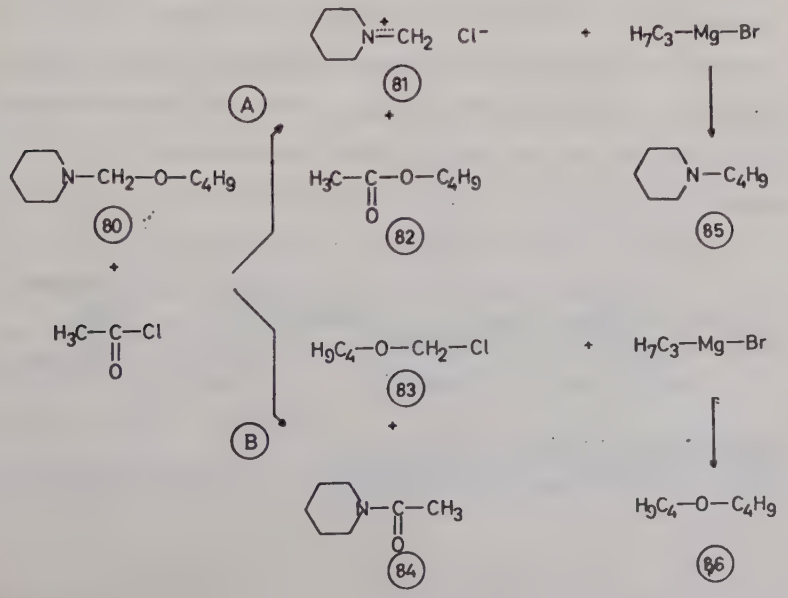
Säule K (Silikonöl)
Temp 75°C
Helium 1,1 Atü
Papiervorschub 1 cm/Min.

Die geringe Siedepunktsdifferenz kann die Reindarstellung der N-O-Acetale erschweren oder verhindern.

Am Beispiel der Umsetzung zwischen Piperidinomethyl-n-butyl-äther 80 und Acetylchlorid sollen die möglichen Spaltprodukte aufgezeigt und auf Verfälschungen der Ergebnisse durch Feuchtigkeit oder durch nicht saubere N-O-Acetale hingewiesen werden.

N-Chlormethyl-piperidin 81 und Essigsäure-n-butyl-ester 82 wären die Reaktionsprodukte, wenn die Umsetzung zwischen Piperidinomethyl-n-butyl-äther und Acetylchlorid den von H.BÖHME und K.HARTKE [1] am Beispiel des α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äthers 46 beschriebenen Weg nehmen würde.

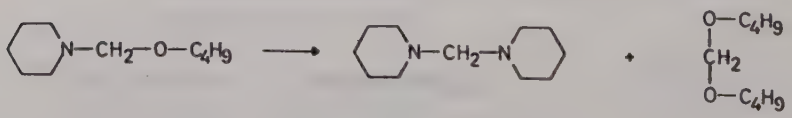
Dagegen könnte ich N-Acetylpiperidin 84 und Chlormethyl-n-butyl-äther 83 erwarten, wenn die Umsetzung ähnlich den Spaltungen der 3-Alkyl-oxazolidine 28 verlaufen würde.



Sehr wichtig ist, daß alle Lösungsmittel, Reagentien und Geräte sorgfältig wasserfrei gemacht werden. Wasser in der Apparatur oder im Lösungsmittel verfälscht die Ergebnisse. Durch Hydrolyse des N-O-Acetals 80 würden Piperidin und n-Butanol entstehen, die beide mit Acetylchlorid reagieren und dann auch N-Acetylpiperidin 84 und Essigsäure-n-butyl-ester 82 liefern könnten. Außerdem würde aus dem Acetylchlorid Chlorwasserstoff frei, sodaß auch noch das Hydrochlorid des Piperidino-methyl-n-butyl-äthers im Gemisch zu erwarten wäre.

Verunreinigung der Ausgangssubstanz mit Bis-piperidino-methan aus der Herstellung ließe bei der Acetylchloridspaltung auch N-Acetyl-piperidin 84 und N-Chlormethyl-piperidin 81 auftreten.

Chlormethyl-n-butyl-äther 83 kann durch Neben-reaktionen nicht entstehen, wenn man von einer Symmetrisierung des N-O-Acetals bei der Destillation, wie sie von D.EICHLER [47] bei der Destillation unsymmetrischer Aminale beobachtet wurde, einmal absieht. Symmetrisierung durch Stehenlassen kann man verhindern, indem man nur frisch destillierte Ausgangsstoffe einsetzt [48].



47) D.EICHLER, Diss. Marburg 1966
48) A.T.STEWART u. C.R.HAUSER, J.Amer.chem.Soc., 77, 1098 (1955)

Denn nur aus Formaldehyddibutylacetal 88 könnte mit Acetylchlorid der α-Halogenäther 83 entstehen [33) 34)].

Da die möglichen Spaltprodukte 81 und 83 sehr empfindliche und reaktive Substanzen sind, die sich in Spuren nur schlecht untersuchen lassen, habe ich in einem Ansatz das Gemisch aller Reaktionsprodukte mit einem geringen Unterschuß von Propyl-magnesium-bromidlösung versetzt. Dabei sollten aus den Spaltprodukten 81 und 83 N-Butylpiperidin 85 und Di-n-butyl-äther 86 entstehen. Essigsäure-n-butylester 82 und N-Acetyl-piperidin 84 sollten unter diesen Bedingungen (Unterschuß des Grignardreagenzes) erst dann reagieren können, wenn die beiden möglichen reaktiveren Komponenten aufgebraucht sind.

Um alle möglichen Reaktionsprodukte, auch in Spuren, erfassen zu können, habe ich dann vorsichtig das Lösungsmittel abdestilliert und den Rückstand bei der Destillation nur in zwei Fraktionen aufgeteilt, die anschließend am Gaschromatographen mit Proben authentischer Substanzen verglichen wurden.

In den Gaschromatogrammen Abb. 10 und Abb. 11 konnten alle vier möglichen Endprodukte nachgewiesen werden. Essigsäure-n-butylester 82 und N-Butyl-piperidin 85 waren nur in Spuren nachzuweisen. Als Hauptprodukte waren Di-n-butyl-äther 86 und N-Acetyl-piperidin 84 entstanden.

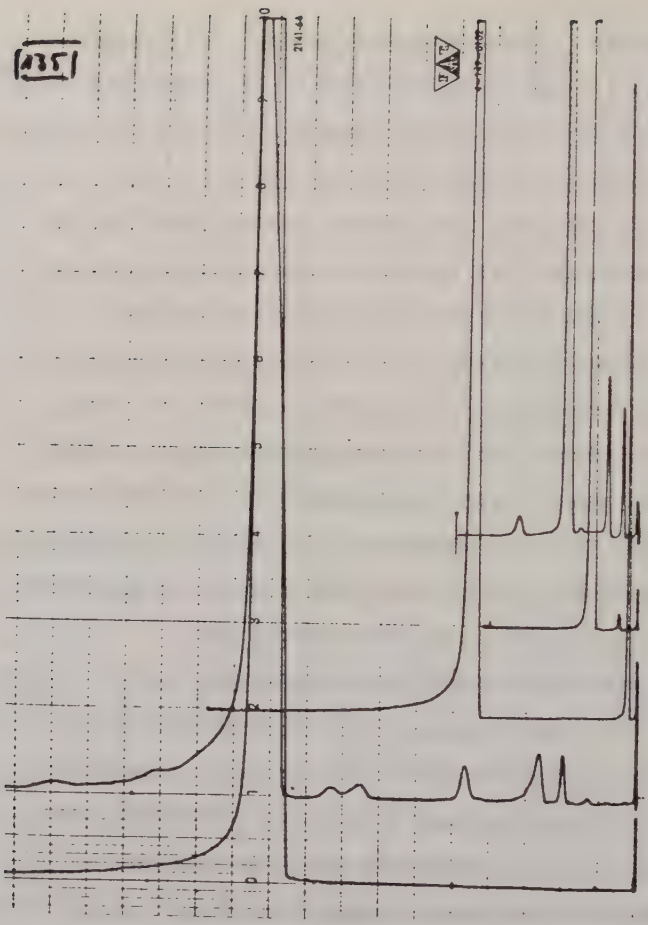


Abb. 10: Gaschromatogramm der Fraktion 120 - 140°C / 760 Torr aus der Umsetzung von Piperidinomethyl-n-butyläther mit Acetylchlorid / Propylmagnesiumbromid

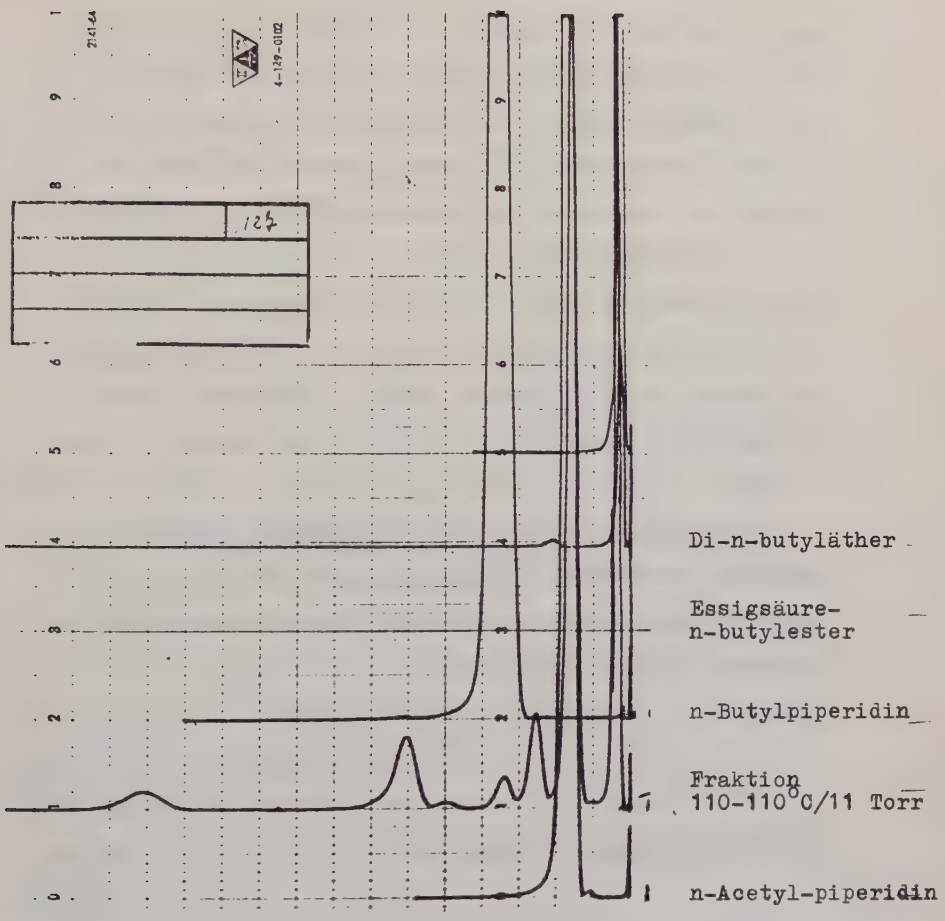
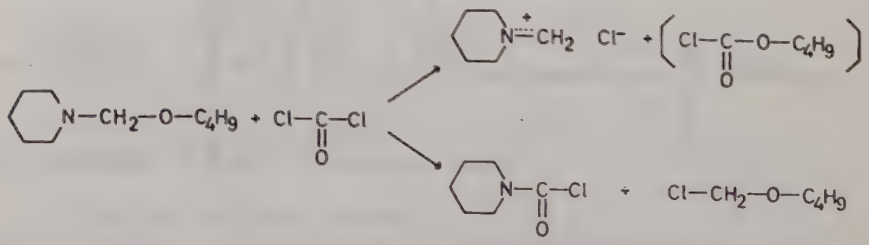


Abb. 11: Gaschromatogramm der Fraktion 100 - 110°C / 11 Torr aus der Umsetzung von Piperidinomethyl-n-butyläther mit Acetylchlorid / Propyl-magnesiumbromid

Aus diesen Gaschromatogrammen möchte ich keine quantitativen Schlüsse ziehen, sondern nur feststellen, daß auch einfache, nicht cyclische N-O-Acetale bei der Spaltung mit Carbonsäurechloriden genau wie 3-Alkyl-oxazolidine reagieren und im wesentlichen im Gegensatz zur bisher herrschenden Ansicht α-Halogenäther und Carbonsäureamide liefern. Ähnliche Spaltungen wurden mit Piperidinomethyl-äthyl-äther und Acetylchlorid und mit Morpholinomethyl-n-butyl-äther und Benzoylchlorid durchgeführt. Diese Versuche führten zu analogen Ergebnissen.

Unterstützt werden meine Beobachtungen durch die Versuche von H.BÖHME, L.KOCH und E.KÖHLER [49], die bei der Spaltung von N-O-Acetalen mit Phosgen zwei Spaltrichtungen festgestellt hatten:



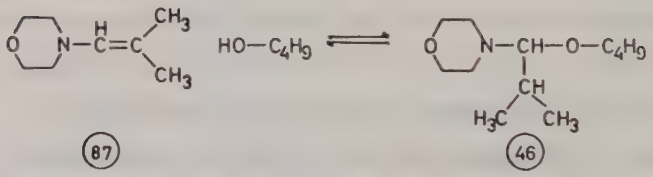
49) H.BÖHME, L.KOCH u. E.KÖHLER, Chem.Ber. 95, 1849 (1962)

D.MARTIN und A.WEISE [38] konnten bei Umsetzungen von N-O-Acetalen mit Bromcyan ausschließlich einen Angriff am Stickstoff feststellen. Der entstehende α-Halogenäther reagierte bei ihren Umsetzungen allerdings, wie schon zitiert, weiter.

Beim Nacharbeiten des Versuchs von H.BÖHME und K.HARTKE [1] konnten aber andererseits auch deren Ergebnisse bestätigt werden. α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äther 46 und Piperidinoisobutyl-n-butyl-äther wurden mit Acetylchlorid und mit Benzoylchlorid gespalten. Dabei wurden in jedem Fall in hoher Ausbeute α-halogeniertes Amin und Carbonsäureester gefunden. Diese Umsetzungen mußten einsinnig in der angegebenen Richtung verlaufen sein, denn auch gaschromatographisch waren die Säureamide N-Acetylmorpholin, N-Acetylpiperidin oder die entsprechenden Benzamide nicht nachzuweisen. Interessant war ferner, daß es im Gegensatz zu den Spaltungen der N-O-Acetale des Formaldehyds keine Rolle spielte, in welcher Reihenfolge die Reaktionspartner zusammengegeben wurden.

Ich suchte nun nach einer Erklärung für das widersprüchliche Verhalten der verschiedenen N-O-Acetale. N-O-Acetale, die sich von höheren aliphatischen Aldehyden herleiten, z.B. α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äther, erhält man aus Amin, Aldehyd und Alkohol immer nur in schlechten Ausbeuten. Bei der Destillation im Feinvakuum tritt schon eine teilweise Zersetzung in Enamin und

Alkohol ein. Andererseits ist bekannt, daß Enamine mit Alkohol zu N-O-Acetalen reagieren können [50]. Die Addition von Methanol an Morpholinoisobutyliden, die pseudomonomolekular mit einer Halbwertszeit von 10,5 Min. gefunden wurde, war in einem großen Überschuß Methanol durchgeführt worden. Der Versuch sagt nichts darüber aus, ob die Reaktion nicht bei Vorliegen äquimolarer Mengen Alkohol und Enamin nur zu einem Gleichgewicht führt.



Von den Aminalen höherer aliphatischer Aldehyde sind solche Gleichgewichte inzwischen bekannt [51]. Schon bei Raumtemperatur entsteht aus Aldehyd und sekundärem Amin bevorzugt das Enamin, das sich mit überschüssigem sekundärem Amin nur langsam zum Aminal umsetzt.

9. Messungen an Reaktionsgleichgewichten zwischen Enamin und N-O-Acetal

Es sollte eventuell möglich sein, die Lage eines Gleichgewichts zwischen Enamin und Alkohol einerseits und N-O-Acetal andererseits durch Aufnahme von Protonenresonanzspektren von Gemischen zu bestimmen.

---

50) E.BENZING, Diss. Marburg 1956
51) P.WITTIG u. R.MAYER, Z.Chem. 7, (1967) 57

Um möglichst einfache Signale zu erhalten, wurden die Untersuchungen mit Morpholinoisobutyliden und mit Methanol bzw. Tetradeuteromethanol als Alkoholkomponente durchgeführt. Als Lösungsmittel diente Benzol (analysenrein). Deshalb wurden die Spektren wegen der Signale aus dem Lösungsmittel erst ab 7,0 ppm. (δ) registriert. Ursprünglich hatte ich Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel vorgesehen, weil hierbei der gesamte Meßbereich ohne Störungen aus dem Lösungsmittel hätte aufgezeichnet werden können. In Tetrachlorkohlenstoff ließ sich das Spektrum des Morpholinoisobutylidens aber nur sofort nach dem Mischen der Substanz aufnehmen. Schon nach etwa einer halben Stunde machte sich eine Umsetzung zwischen Enamin und Tetrachlorkohlenstoff, bei der farblose Kristalle ausfielen, störend bemerkbar. Hierauf wird später zurückgekommen.

Außerdem sind die Spektren in Benzol und in Tetrachlorkohlenstoff identisch, sodaß es bei den Messungen nicht störte, daß der Bereich zwischen 7 und 8 ppm. (δ) fehlte.

Im Protonenresonanzspektrum des Morpholino-isobutylidens (Abb. 12) findet man für das Vinylproton ein Multiplett (Septett) mit dem Schwerpunkt bei 5,25 ppm. (δ). Die dem Stickstoff benachbarten Protonen des Morpholinrings geben eine Signalgruppe bei 2,42 ppm., während die dem Sauerstoff benachbarten Protonen eine Signalgruppe bei 3,56 ppm. (δ) geben [52]. Die Methylgruppen sind nicht

52) Identifiziert durch Vergleich mit dem Spektrum des Morpholins ($O\text{-}CH_2$=3,67 ppm.) ($N\text{-}CH_2$=2,87 ppm.) in $DCCl_3$
VARIAN NMR Spectra Catalog Nr. 83
VARIAN Associates Palo Alto, 1962

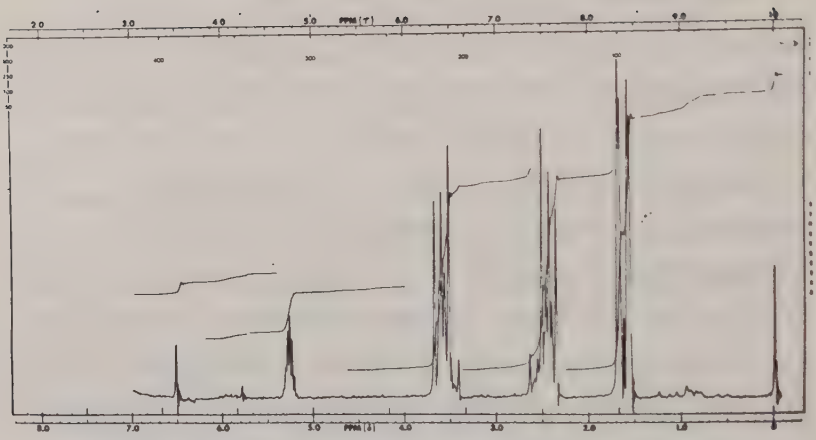
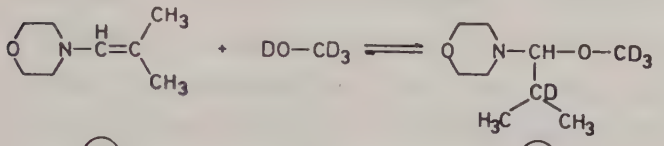


Abb. 12: Protonenresonanzspektrum von Morpholinoisobutyliden in Benzol TMS als äußerer Standard

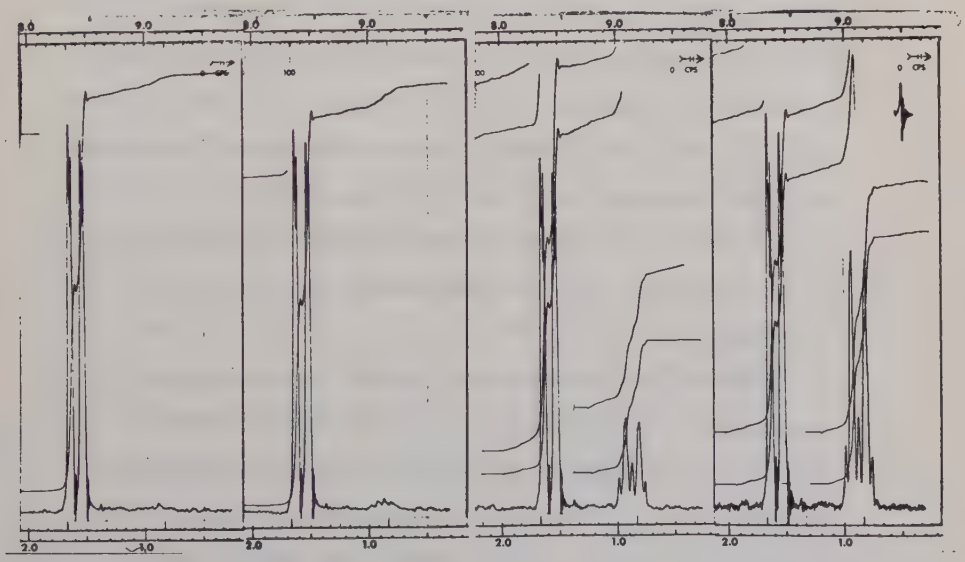
gleichwertig, sie geben Signale bei 1,55 ppm. (δ) und 1,65 ppm. (δ), die jeweils mit dem Vinylproton koppeln und daher nochmals aufgespalten sind. Die benzolische Lösung wurde mit einem Überschuß von wasserfreiem Methanol versetzt und nach zwei Tagen erneut vermessen. Nach den Beobachtungen von BENZING [50] sollten sich Enamin und Methanol quantitativ zum N-O-Acetal umgesetzt haben. Die Protonensignale der Methylgruppen, sie liegen in der mit Methanol versetzten Lösung bei 1,7 ppm. (δ), sind nun fast vollständig verschwunden, dafür kann man die bei 0,8 - 1,0 ppm. (δ) auftauchenden Signale der neu entstandenen Isopropylgruppe zuordnen. Allerdings stören in diesem Spektrum die Protonen des überschüssigen Methanols, die eine saubere Zuordnung der anderen Protonen nicht zulassen.

Die Messung des Gleichgewichts erfolgte deshalb mit Tetradeuteromethanol, das mit Morpholino-isobutyliden 87 in äquimolaren Verhältnis gemischt und in Benzol zu ca. 20 % gelöst wurde. Dabei sollte sich das folgende Gleichgewicht einstellen:



(87) (88)

Das Protonenresonanzspektrum dieser Mischung wurde sofort nach dem Ansetzen, nach zwei Tagen und nach fünf Tagen aufgenommen.



Morpholino-isobutyliden | Ansatz mit $DO-CD_3$ sofort nach dem Ansatz | 2 Tage | 5 Tage

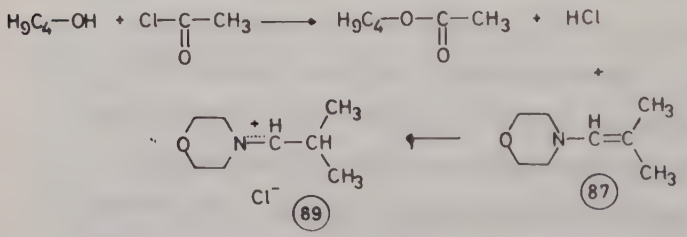
Während das Spektrum sofort nach dem Mischen noch keine Änderung gegenüber dem des reinen Morpholinoisobutylidens 87 (Abb. 12) zeigte, war nach zwei Tagen offenbar zum Teil Umsetzung eingetreten. Die Intensitäten der Signale bei 5,3 ppm. (δ) (Vinylproton) und 1,65 ppm. (δ) (Methylprotonen des Morpholinoisobutylidens) verhielten sich zwar noch wie 1 : 6, daneben waren aber neue Signale bei 3,4 ppm. (δ) und 0,9 ppm. (δ) aufgetreten, deren Integrale sich ihrerseits wie 1 : 6 verhielten. Hierbei kann es sich um 88 handeln. Bei 3,4 ppm. (δ) erscheint das Signal des Methylprotons, bei 0,9 ppm. (δ) die Signale der Methylreste der neu entstandenen Isopropylgruppe. Setzt man die Integrale zueinander in Beziehung, so haben sich nach zwei Tagen etwa 20 - 22 % des Morpholinoisobutylidens 87 umgesetzt. Nach fünf Tagen hat sich das Bild nicht mehr qualitativ, sondern nur noch quantitativ gewandelt. Anhand der Intensitäten kann man nun errechnen, daß etwa 25 % des Morpholinoisobutylidens 87 reagiert haben. Nach dreiwöchigem Stehenlassen hatte die Umsatzberechnung etwa 35 % ergeben.

Zum Vergleich wurde die gleiche Umsetzung mit abweichenden Konzentrationen gemessen. Bei einem Molverhältnis Morpholino-isobutyliden : Tetradeuteromethanol wie 1 : 3 war die Reaktionsgeschwindigkeit nur unwesentlich erhöht. Nach einer Woche hatten etwa 25 % reagiert.

Selbst durch Lösen des Morpholinoisobutylidens 87 in reinem Tetradeuteromethanol (ohne Benzol!) - Molverhältnis 1 : 8 - blieb die Reaktion bei einem Gleichgewicht stehen, nachdem etwa 60 % des Enamins 87 reagiert hatten. Deutlich höher liegt die Umsatzrate äquimolarer Gemische bei Verwendung von Methanol statt Tetradeuteromethanol. Bei Molverhältnissen Morpholinoisobutyliden : Methanol wie 1 : 1 und wie 1 : 3 findet man jeweils nach einer Woche, daß etwa 60 % bzw. etwa 65 % des Enamins reagiert haben.

Ähnlich reaktionsfreudig wie Methanol scheint bei dieser Reaktion Benzylalkohol zu sein. Das Kernresonanzspektrum eines äquimolaren Gemisches mit Morpholinoisobutyliden in Benzol verändert sich rasch. Nach 9 Stunden bei Zimmertemperatur hat die Intensität der charakteristischen Signale des Morpholinoisobutylidens um über 60 % abgenommen. Bemerkenswert ist, daß bei einem Teil der Probe, der nach dem Mischen über Nacht bei 80 - 90°C aufbewahrt wurde, das Gleichgewicht mehr auf der Seite der Ausgangsstoffe lag. Bei höherer Temperatur scheint sich also die Rückreaktion stärker bemerkbar zu machen. Das ist verständlich und entspricht den Zersetzungserscheinungen bei der Destillation von N-O-Acetalen höherer aliphatischer Aldehyde.

Eine Verschiebung des Gleichgewichtes α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äther 46 und Alkohol und Enamin 87 ganz auf die Seite von Morpholinoisobuten und n-Butanol täuschte ich nun vor, indem ich in einer auf - 5° gekühlten Apparatur frisch destilliertes Morpholinoisobuten 87 und sorgfältig wasserfrei gemachtes n-Butanol zusammengab und dann unter Äther Acetylchlorid zutropfen ließ. Ich erhielt die gleichen Endprodukte wie bei Einsatz des entsprechenden N-O-Acetals 46, nämlich α-Chlorisobutyl-morpholin 89 und Essigsäure-n-butyl-ester. Der Verlauf der Umsetzung ist jetzt besser zu verstehen.

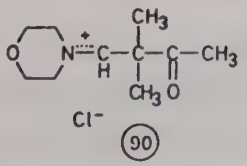


Das Enamin 87 beschleunigt und vervollständigt die Acylierung des Butanols, indem es den entstehenden Chlorwasserstoff abfängt. Das α-halogenierte Amin 89 fällt aus dem unpolaren Lösungsmittel aus.

Eine Voraussetzung, den Mechanismus so formulieren zu dürfen, muß allerdings sein, daß eine Reaktion zwischen dem Morpholinoisobutyliden 87 und dem Säurechlorid entweder gar nicht oder nur sehr langsam eintritt.

Acylierungen von Enaminen sind besonders von HÜNIG und Mitarbeitern in großer Zahl durchgeführt und zu Synthesen von α-Acylketonen benutzt worden [53]. Allerdings wurden diese Acylierungen immer unter einem großen Überschuß eines tertiären Amins durchgeführt.

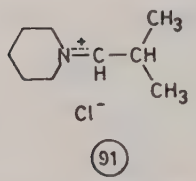
Ich versetzte frisch destilliertes Morpholinoisobutyliden 87 unter Äther mit einer äquimolaren Menge Acetylchlorid. Sofort fielen farblose Flocken aus, die später als α-halogeniertes Amin 89 identifiziert werden konnten. Ihr Entstehen ist entweder auf noch vorhandene Feuchtigkeit und dadurch bedingte Hydrolyse des Säurechlorids oder auf direkte Halogenwasserstoffabspaltung aus dem Acetylchlorid durch das Enamin selbst zurückzuführen. Ich filtrierte dann vom Niederschlag ab. In der zunächst klaren Lösung, die unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt wurde, fielen schon bald wieder farblose Plättchen, deren Fällung bei Zimmertemperatur nach etwa vier Tagen beendet war. Bei diesen Kristallen handelte es sich um das reine Acetylierungsprodukt 90 des Morpholinoisobutylidens, wie durch Titration des Halogens gezeigt wurde.



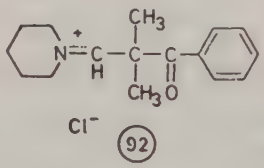
(90)

53) Zusammenfassung: J.SZMUSZKOVICZ, Advances in Organic Chemistry Vol. 4, 1 (1963) Interscience Publishers, New York

Mit Benzoylchlorid und Piperidinoisobutyliden konnte eine entsprechende Umsetzung durchgeführt werden. Auch hier fiel zunächst wieder etwas "Enamin-Hydrochlorid" 91 aus, anschließend konnte das Benzoylierungsprodukt 92 rein gewonnen werden.

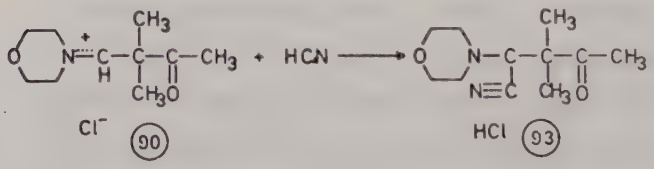


91



92

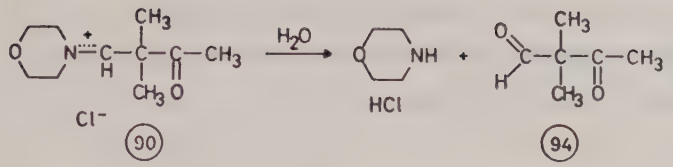
An der Luft sind diese Acylierungsprodukte 90 und 92 anscheinend beständiger als andere einfache α-halogenierte Amine. Ihre Struktur konnte durch Umsetzung mit wasserfreier Blausäure wahrscheinlich gemacht werden.



90 93

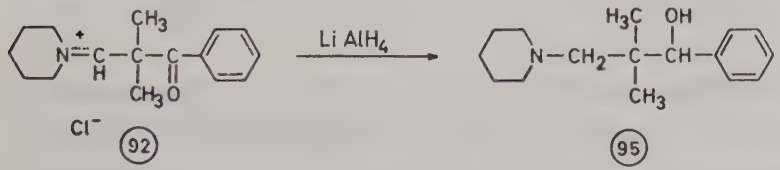
Inzwischen haben T.INUKAI und R.YOSHIZAWA [54] die gleichen Acylierungsprodukte hergestellt und durch Hydrolyse zu ß-Ketoaldehyden 94 deren Struktur erhärten können. Die Autoren haben die zuerst anfallenden Halogenwasserstoffanlagerungsprodukte 89 bzw. 91

54) T.INUKAI u. R.YOSHIZAWA, J.org.Chem. 32, 407 (1967)



nicht abgetrennt und die damit verunreinigten acylierten Substanzen ohne vorherige Isolierung direkt hydrolisiert.

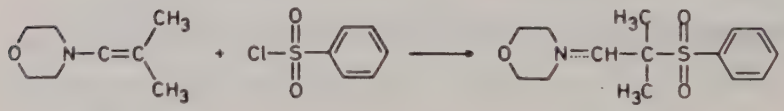
Eine weitere Möglichkeit, die Struktur dieser Salze zu beweisen, besteht in ihrer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. So gibt 1-Phenyl-2,2-dimethyl-3-chlor-3-piperidinopropanon(1) 92 bei der Reduktion in ätherischer Lösung 1-Phenyl-2,2-dimethyl-3-piperidinopropanol(1) 95 .



Immerhin zeigen diese Versuche, daß die Acylierung von Morpholinoisobutyliden 87 ohne Zusatz von tertiärem Amin oder von Alkohol bei Zimmertemperatur relativ langsam verläuft. Meine Annahme, daß die Spaltung des α-Morpholino-isobutyl-n-butyl-äthers 46 mit Säurehalogeniden keine echte N-O-Acetal-Spaltung ist, würde damit wahrscheinlicher. Es würde dann die von H.BÖHME

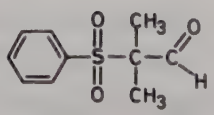
und K.HARTKE [1] gefundene Spaltrichtung an diesem α-Aminoäther auch nicht mehr im Widerspruch zu anderen Acylhalogenidspaltungen an cyclischen und offenkettigen N-O-Acetalen stehen.

Daß die Reaktion zwischen Säurechloriden und Enaminen ohne Zusatz von tertiärem Amin nicht auf die Carbonsäurechloride beschränkt ist, zeigt die folgende Umsetzung: Benzolsulfochlorid reagiert in siedendem Äther innerhalb 2 Stunden fast quantitativ mit Morpholinoisobutyliden 87 .



87 96

Das Additionsprodukt 96 , hier wieder als Immoniumsalz formuliert, scheint in reiner Form gegen Luftfeuchtigkeit recht stabil zu sein. Bei der Hydrolyse entsteht, wie erwartet, 1-Benzolsulfonyl-1-methyl-propionaldehyd 97 .



97

Das Kernresonanzspektrum zeigt die 5 -Phenylprotonen bei 7,7 ppm. (δ), die Methylprotonen als Singulett bei 1,45 ppm. (δ). Das Proton der Aldehydgruppe findet man bei 9,87 ppm. (δ).

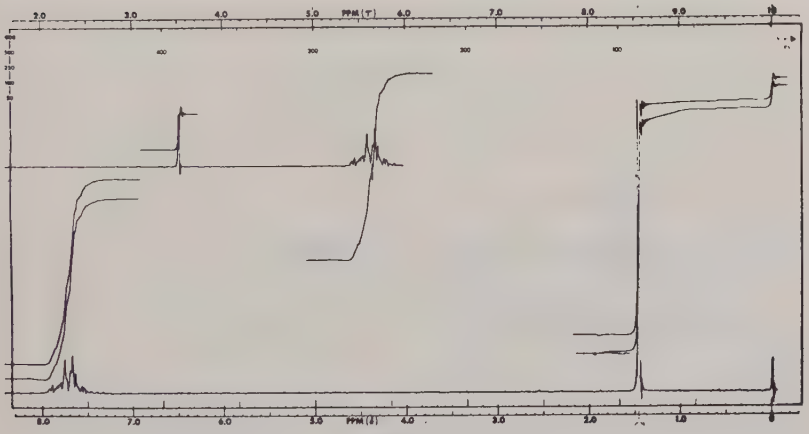
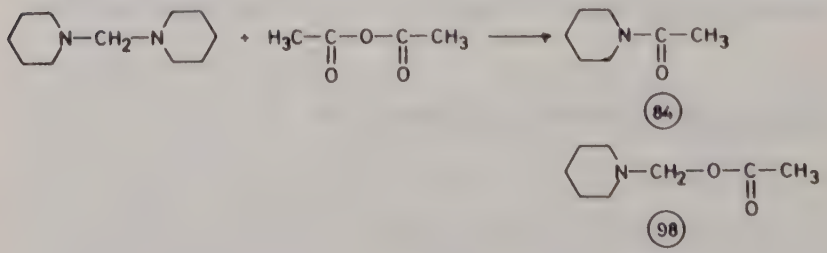


Abb. 14: Protonenresonanzspektrum von 97

11. Reaktionen von N-O-Acetalen mit Acetanhydrid.

Prinzipiell den gleichen Verlauf wie Carbonsäurehalogenidspaltungen von Aminalen und N-O-Acetalen sollten Umsetzungen dieser tertiären Amine mit Säureanhydriden nehmen. H.BÖHME und Mitarbeiter [55] haben solche Spaltungen beschrieben.

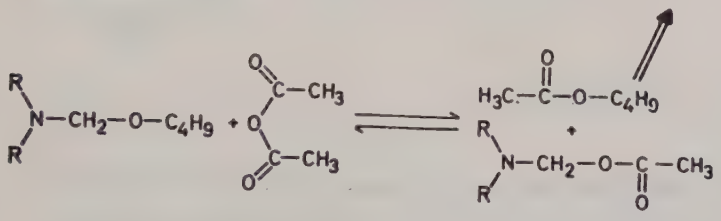
Naturgemäß verlaufen diese Reaktionen weniger eindrucksvoll als Carbonsäurehalogenidspaltungen, denn jetzt entstehen kovalent gebaute Verbindungen, die im unpolaren organischen Lösungsmittel löslich bleiben und nur durch vorsichtige Destillation zu trennen sind. Aminale reagierten mit Essigsäureanhydrid exotherm, was E.KÖHLER [56] auf das Entstehen von Säureamid und auf dessen niedriges Energieniveau zurückführte.



Dagegen konnte eine komplette Reaktion von N-O-Acetalen mit Essigsäureanhydrid nur durch Erwärmen der Gemische herbeigeführt werden. Eine spontane Reaktion trat auch zu Beginn der Umsetzungen in keinem Fall ein.

55) H.BÖHME und Mitarbeiter, Liebigs Ann.Chem. 664, 130 (1963)
56) E.KÖHLER, Diss. Marburg 1960

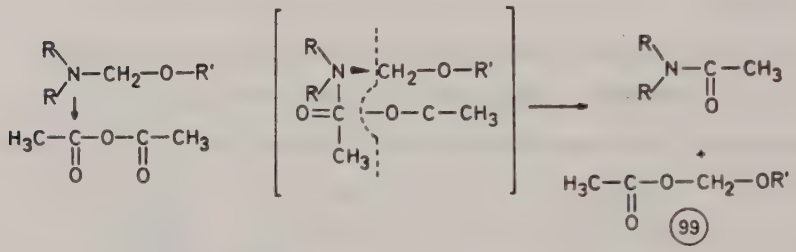
E.KÖHLER [56] gewann durch vorsichtige fraktionierte Destillation neben dem erwarteten α-Amino-acetat 98 jeweils den entsprechenden Carbonsäureester. Bei der Spaltung der α-Aminoäther wurden höhere Ausbeuten erhalten als bei der Spaltung entsprechender Aminale. E.KÖHLER [56] erklärt das dadurch, daß er ein Gleichgewicht formuliert, das dann zugunsten des Aminomethylacetats verschoben wird, wenn man den relativ tief siedenden Ester aus dem Gemisch abdestilliert.



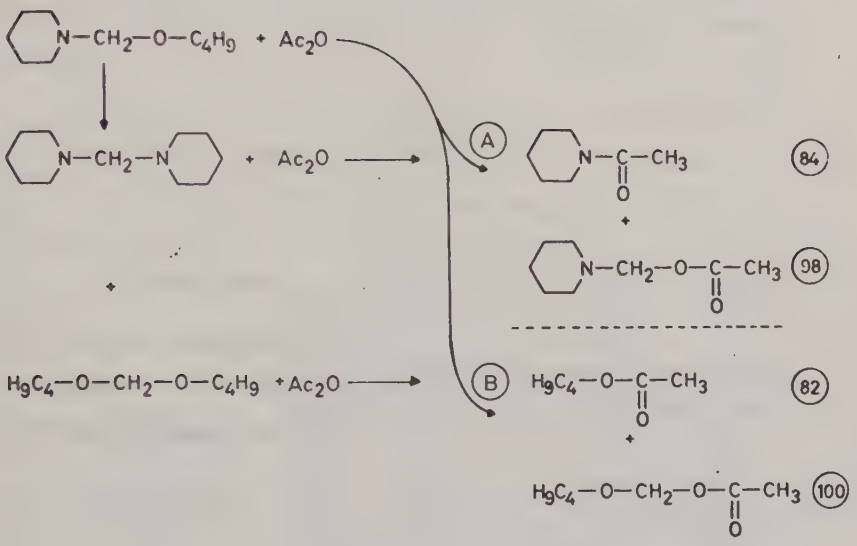
Die höheren Ausbeuten bei den N-O-Acetalen können aber auch darauf zurückzuführen sein, daß die Umsetzungen bei den Aminalen spontan und unter erheblicher Verharzung verlaufen, sodaß nur ein Teil der Spaltprodukte gewonnen werden kann.

Betrachtet man diese Reaktionen vom Mechanismus her, so ist nach meinen Erfahrungen bei der Spaltung von N-O-Acetalen mit Carbonsäurechloriden nicht einzusehen, warum bei der von E.KÖHLER [56] beschriebenen Spaltung mit Acetanhydrid gerade diese Spaltprodukte auftreten

sollen. Es ist allenfalls zu erwarten, daß der Angriff des Anhydrids langsamer erfolgt als der des Säurehalogenids, aber auch hier sollte wieder bevorzugt der nucleophilere Teil des Moleküls, d. h. der Stickstoff, reagieren.



Das Anlagerungsprodukt stabilisiert sich durch Abspalten von Säureamid. Die Bindung zwischen dem Stickstoff und dem Methylenkohlenstoff des N-O-Acetals wird gespalten. Als "Nebenprodukt der Amidbildung" entstände hierbei der Alkoxymethylester 99 der Carbonsäure. Am Beispiel des Piperidinomethyl-n-butyläthers sollen nochmals die möglichen Reaktionsprodukte aufgezeigt werden:



98 ist von E.KÖHLER [56] aus Bispiperidinomethan und Acetanhydrid hergestellt worden. Es ist eine relativ instabile Verbindung, die analytisch nicht einfach zu charakterisieren ist.

100, 84, 82 sind thermostabil, nur 100 ist empfindlich gegen Feuchtigkeit. Diese drei Komponenten lassen sich, wie ich in Vorversuchen feststellte, gaschromatographisch trennen.

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde die Reaktion über 10 Stunden bei 45°C durchgeführt. Das nachstehende Gaschromatogramm zeigt, daß Essigsäure-n-butylester 82

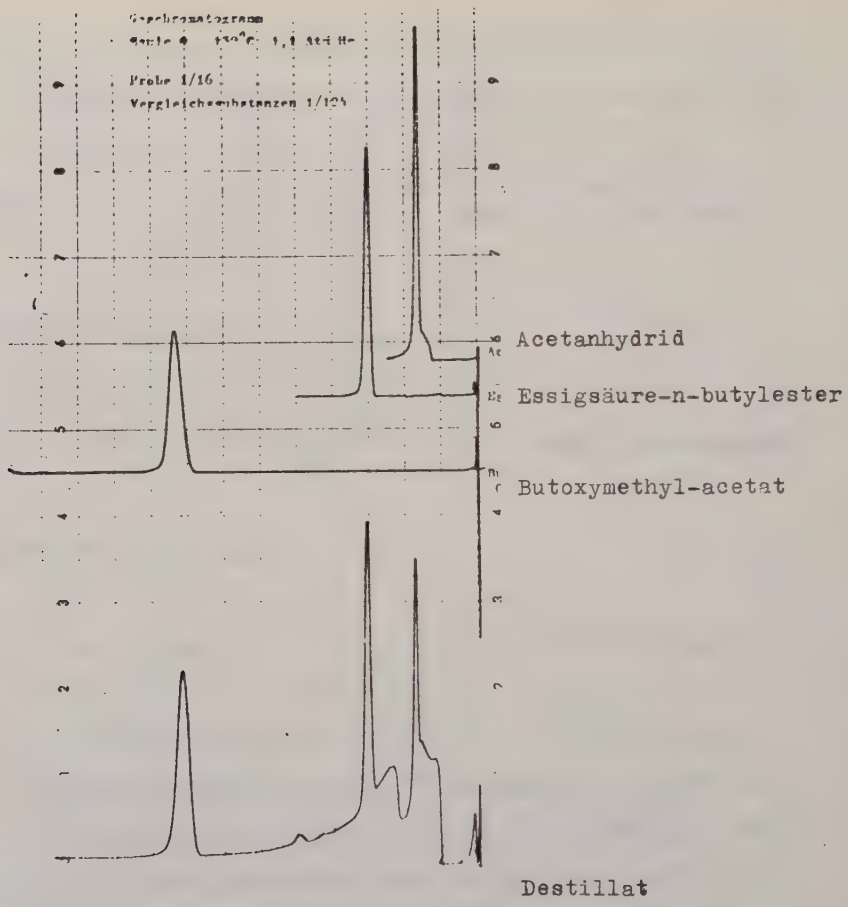
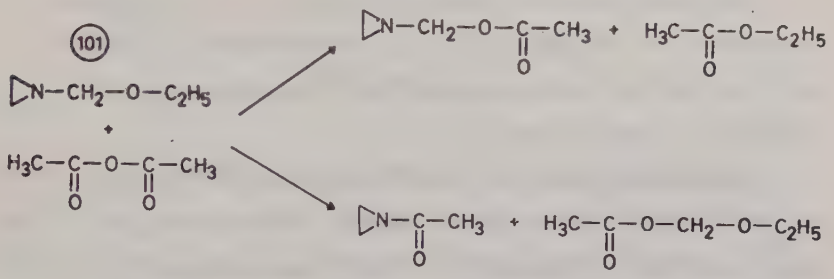


Abb. 15: Gaschromatogramm der Umsetzungsprodukte aus Piperidino-methyl-n-butyl-äther und Acetanhydrid.

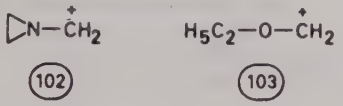
neben Butoxymethylacetat 100 entstanden ist. Diese Tatsache könnte dafür sprechen, daß beide Reaktionswege nebeneinander ablaufen. E.KÖHLER [56] konnte die Substanzen nicht nebeneinander nachweisen, da er zum Vergleich nur den Brechungsindex heranzog. Wie seine Analysenwerte für

Piperidinomethylacetat 98 zeigen, war auch diese Substanz nicht ganz rein, sie konnte zum Vergleich also nur schlecht dienen.

Mein Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen von R.G.KOSTJANOWSKIJ und O.A.PANSCHIN [57], die bei der Spaltung von Alkoxymethyl-äthyleniminen 101 mit Acetanhydrid bei - 50°C auch beide Spaltrichtungen nachgewiesen hatten.



Als Beweis für ihre Ergebnisse ziehen sie zusätzlich massenspektrometrische Untersuchungen heran, wonach beim Elektronenbeschuß das Auftreten der beiden Ionen 102 und 103 gleich häufig ist.



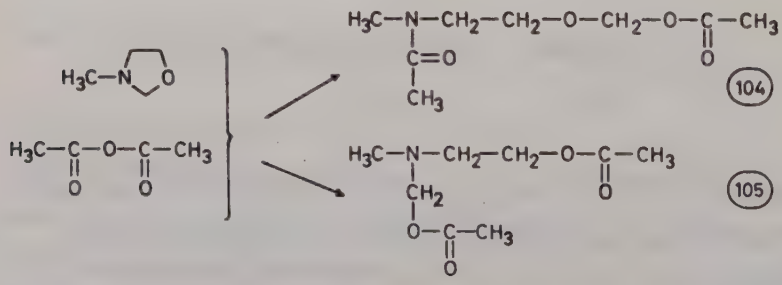
Weiter haben sie die Ergebnisse von E.KÖHLER [56] erläutert und von dessen Ausgangssubstanz ein Massenspektrum aufgenommen.

57) R.G.KOSTJANOWSKIJ und O.A.PANSCHIN, Nachr.Akad.Wiss.UdSSR, Abt. chem. Wiss., 1965, 740
C.A. 63, 2943 f (1965)

Nach meinen Befunden wäre aber auch ein anderer Mechanismus zu diskutieren: Da die Reaktion nicht spontan verläuft, muß man den Piperidinomethyl-n-butyläther in Gegenwart äquimolarer Mengen oder eines Überschusses Säureanhydrid über mehrere Stunden erwärmen. Dabei ist eine "Symmetrisierung" des N-O-Acetals nicht auszuschließen, zumal bisher nicht bekannt ist, unter welchen Bedingungen N-O-Acetale symmetrisieren.

Zieht man aber eine Symmetrisierung mit in Erwägung, so könnten die von mir gefundenen Endprodukte entstehen, indem Aminal und Acetal getrennt mit dem Säureanhydrid reagieren. (Formelschema S. 73)

Ausschließen kann man Symmetrisierungsreaktionen bei den 3-Alkyloxazolidinen. Deshalb wurde 3-Methyloxazolidin mit der äquimolaren Menge Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei 45 - 50°C unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt. Die möglichen Reaktionsprodukte wären Essigsäure-(N-Acetyl-N-methyl-2-aminoäthoxy)-methyl-ester 104 oder Essigsäure-(N-Methyl-N-2-acetoxyäthyl)-aminomethyl-ester 105 .



Leider zersetzte sich die Substanz teilweise schon bei der Destillation im Feinvakuum. Bequemer war es, die

Reaktion IR-spektroskopisch zu verfolgen. Dabei konnte ich feststellen, daß mit dem langsamen Verschwinden Bande des Acetanhydrids bei 5,5 μ (1820 cm^{-1}) eine Amidbande bei 6,08 μ (1640 cm^{-1}) entstand.

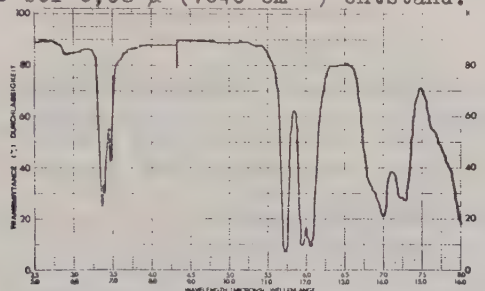
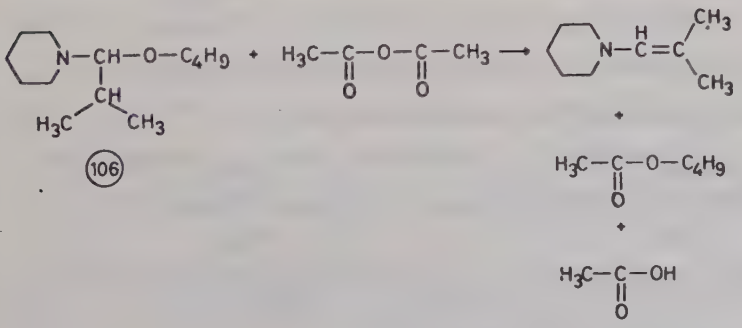


Abb. 17: IR-Spektrum der Reaktion nach 16 h bei 45°C - als Film -

So wurde der Reaktionsweg A wenigstens spektroskopisch gesichert. Dagegen konnten die Ergebnisse von E.KÖHLER [56] bei Umsetzung von α-Piperidinoisobutyl-n-butyläther 106 mit Acetanhydrid voll bestätigt werden. Genau wie bei der Spaltung dieses N-O-Acetals mit Carbonsäurehalogeniden verlief die Umsetzung völlig einsinnig. Isoliert wurden Essigsäure, Essigsäure-n-butylester und Piperidino-isobutyliden.

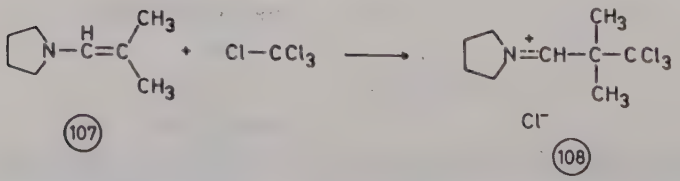


Nach den Erfahrungen bei der Säurechloridspaltung von N-O-Acetalen dieses Typs würde ich allerdings primär einen Zerfall des N-O-Acetals annehmen. Die Endprodukte sind aber bei beiden Mechanismen die gleichen.

12. Reaktionen von Enaminen mit Tetrachlorkohlenstoff.

Im Folgenden sei noch auf einige weitere Reaktionen eingegangen, die bei der Untersuchung des Verhaltens der genannten Enamine beobachtet wurden.

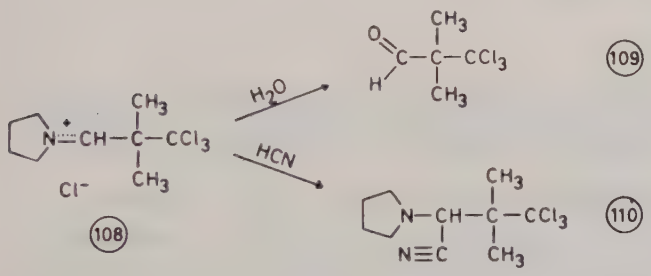
Wie bereits auf Seite 59 geschildert, waren beim Mischen von Morpholinoisobutyliden 87 mit Tetrachlorkohlenstoff zur Aufnahme von NMR-Spektren farblose Nadeln ausgefallen. Bei einem präparativen Ansatz fielen gleichfalls nach kurzer Zeit farblose Kristalle, die schlecht zu isolieren waren. Wenn eine C-Alkylierung des Enamins eingetreten, aber nicht vollständig war, sollte eine Umsetzung mit dem reaktiveren Pyrrolidinoisobutyliden 107 [59) 60)] leichter durchzuführen sein. In der Tat schieden sich aus der Lösung dieses Enamins in Tetrachlorkohlenstoff schon bei Zimmertemperatur große Mengen Kristalle aus, bei schwachem Erwärmen wurde die Fällung schnell dichter und nach kurzem Kochen am Rückfluß erstarrte der ganze Kolbeninhalt.



(107) (108)

59) J.Org.Chemistry 30, 2156 (1965)
60) STORK, BRIZZOLA u. LANDESMAN, J.Amer.Chem.Soc. 85 (1963) 214

Die Struktur des Immoniumsalzes 108 folgt einmal aus der titrimetrischen Bestimmung des Halogenid-ions, dann aus der Hydrolyse zu Trichlorpivaldehyd 109 .



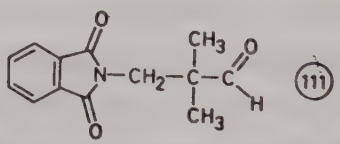
Das Carbonium-Immonium-Salz 108 sollte auch anderen Reaktionen zugänglich sein. Bei Zugabe von wasserfreier Blausäure zum frisch ausgefallenen Salz trat unter starker Erwärmung sofort Lösung ein. Nach Abziehen des Lösungsmittels ließen sich keine Kristalle gewinnen, weil das Gemisch stark hygroskopisch war. Es wurde deshalb mit Natronlauge versetzt und ausgeschüttelt, die freie Base 110 sodann destilliert. Zunächst überrascht die Reaktionsfähigkeit des an sich inerten Tetrachlorkohlenstoffs. Aber auch bei Enaminen, die sich von Ketonen herleiten, hat D.C.CHAN [61] ähnliche Salze gewinnen können, allerdings in Gegenwart von einem Überschuß Triätylamin. Nach Abschluß meiner Untersuchung

61) D.C.CHAN, Diss.Abstracts 26, (3) 3032 (1965) C.A.

haben dann kürzlich E.ELKIK und P.VAUDESCAL [62] die gleiche Umsetzung mit Dimethylaminoisobutyliden durchgeführt; sie kamen nach Hydrolyse des Additionsprodukts ebenfalls zum Aldehyd 109 .

13. Reaktionen von Enaminen mit α-halogenierten Aminen.

Die Umsetzungen verschiedener Enamine mit Tetrachlorkohlenstoff beweisen, daß auch recht reaktionsträge Alkylhalogenide in der Lage sind, Enamine zu C-alkylieren. α-halogenierte Amine sollten wesentlich reaktionsfähiger sein und in einem geeigneten polaren aprotischen Lösungsmittel auch mit Enaminen reagieren können, zumal G.OPITZ und Mitarbeiter [63] Brommethylphthalimid mit Pyrrolidinoisobuten durch Kochen am Rückfluß umsetzen und nach Hydrolyse des Ansatzes Phthalimidopivaldehyd 111 in 43 % Ausbeute isolieren konnten.

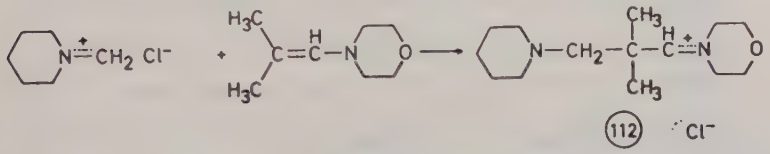


111

N-Chlormethyl-piperidin 112 ist in wasserfreiem Acetonitril so weit löslich, daß man Reaktionen durchführen kann. Gab man zu einer Suspension davon die

62) E.ELKIK u. P.VAUDESCAL, C.R.hebd.Seances Acad.Sci. 264, 1779 (1967)
63) G.OPITZ, H.HELLMANN, H.MILDENBERGER, H.SUHR Liebigs Ann. Chem. 649, 36 (1961)

äquimolare Menge Morpholino-isobutyliden 87 zu, so löste sich sofort alles N-Chlormethyl-piperidin auf. Das Reaktionsprodukt sollte wieder ein Carbonium-Immonium-Salz 112 sein:



Beim Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben farblose Kristalle, die an der Luft ähnlich dem Isobutyraldehyd rochen. Bei der Hydrolyse des angenommenen Reaktionsprodukts 112 sollte Piperidinopivaldehyd 113 entstehen.

Bei der Destillation des Hydrolyseprodukts wurde jedoch neben größeren Mengen verharzter Rückstände eine kleine Menge eines farblosen Öls gefunden, dessen physikalische Daten nicht auf das erwartete Produkt paßten.

Im Gaschromatogramm des Destillats (Abb. 17 , Spur 2, Umsetzung A) konnten zwei Hauptkomponenten nachgewiesen werden. Ich stellte mir Piperidinopivaldehyd 113

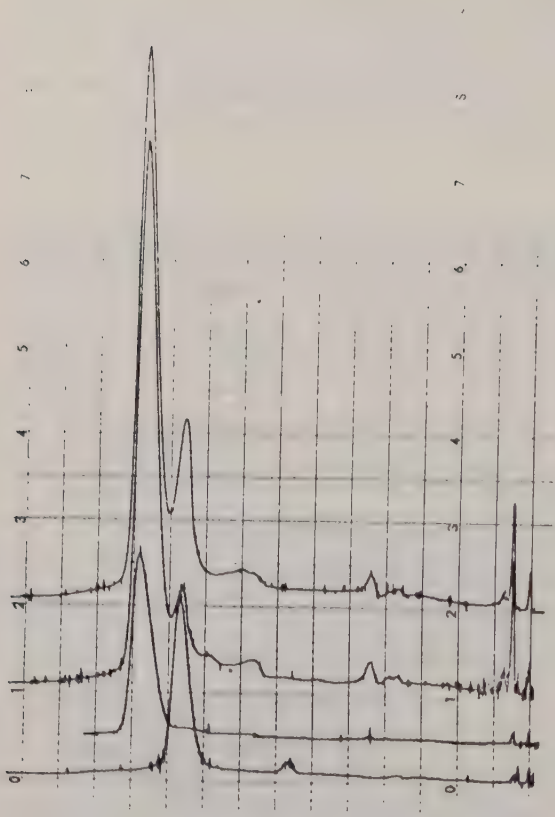


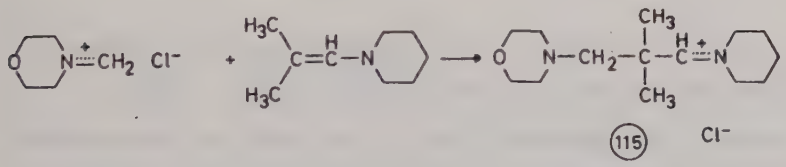
Abb. 17: Gaschromatogramme von Umsetzung A und B

und Morpholinopivaldehyd 114 , den schon W.WENNER [64] nach der Methode von C.MANNICH, B.LESSER und F.SILTEN [65] erhalten hatte, nach der Vorschrift von K.C.BRANNOCK und Mitarbeitern [66] her, indem ich Piperidino-isobutyliden

64) W.WENNER, J.org.Chem. 15, 301, (1950)
65) C.MANNICH, B.LESSER u. F.SILTEN, Ber.dtsch.chem.Ges. 65, 378 (1932)
66) K.C.BRANNOCK und Mitarbeiter, J.org.Chem. 29, 2579 (1964)

bzw. Morpholino-isobutyliden mit der äquimolaren Menge Paraformaldehyd zwei Stunden am Rückfluß kochte. Die genannten Autoren hatten die Umsetzung im Autoklaven bei 160°C durchgeführt. Das ist nicht nötig, denn durch Kochen am Rückfluß unter Ausschluß von Feuchtigkeit erreicht man die gleiche Temperatur. Durch Vergleich mit diesen authentischen Substanzen 113 und 114 erwies sich die Hauptkomponente im Gaschromatogramm des Umsetzungsprodukts als Morpholinopivaldehyd 114 , dem eine kleinere Menge des eigentlich erwarteten Piperidinopivaldehyds 114 beigestellt war.

Ich führte nun die Umsetzung in umgekehrter Weise durch, indem ich N-Chlormethyl-morpholin in Acetonitril mit Piperidino-isobutyliden zur Reaktion brachte.

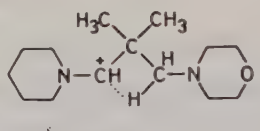


(115)

Die Reaktion verlief deutlich schneller als vorher, was auf die höhere Reaktionsfähigkeit des Piperidino-isobutylidens zurückgeführt werden kann. Das Umsetzungsprodukt wurde wie vorher hydrolysiert. Im Gaschromatogramm (Weg B, Spur 1) konnte wieder Morpholinopivaldehyd 113 neben wenig Piperidinopivaldehyd 114 als Hauptprodukt, diesmal erwartet, nachgewiesen werden.

Daß auf beiden Wegen die gleichen Produkte in ungefähr gleicher Zusammensetzung entstehen, kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Salze 112 und 115 ineinander überführbar sind. Diese Umlagerung könnte man sich über eine Hydridionenwanderung vorstellen. Dabei würde das stärkstmögliche Carboniumion als Hydridacceptor fungieren können.

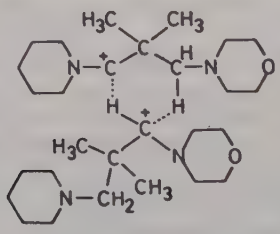
Zu diskutieren wäre ein intramolekularer Hydrid-Übergang, bei dem die Reaktion über einen Vierring 116 formuliert werden müßte:



Cl^-

(116)

Zieht man einen intermolekularen Übergangszustand in Betracht, so kann man einen Sechsring im Übergangszustand 117 annehmen. Dabei dient dann das Carboniumion des einen Moleküls als Hydridüberträger für das zweite Molekül:



2 Cl^-

(117)

Um ausschließen zu können, daß die gefundenen Reaktionsprodukte erst während der Destillation (neben Harzen !) entstehen, wurden bei einer Wiederholung der Versuche die rohen Hydrolysate der Ansätze in äthanolischer essigsaurer Lösung mit Dinitrophenylhydrazin versetzt. Die erhaltenen Dinitrophenylhydrazon - Gemische wurden dünnschichtchromatographisch untersucht.

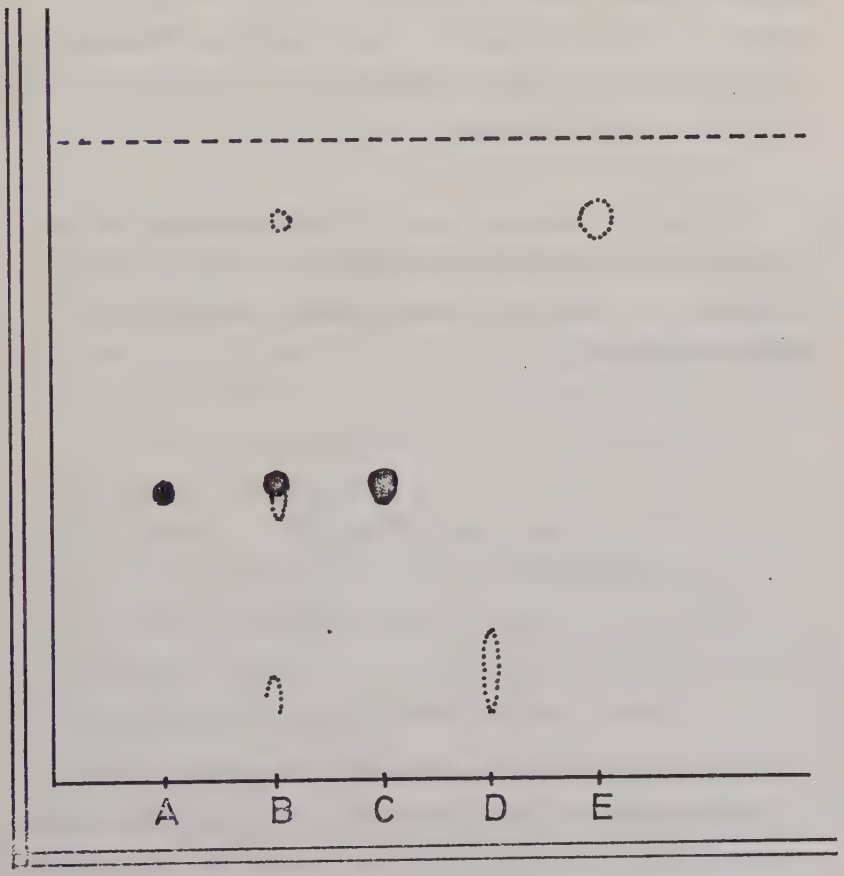


Abb. 18: Dünnschichtchromatogramm der Dinitrophenylhydrazone beider Reaktionswege.

Als Trägersubstanz diente Kieselgel GF_{254} (Merck), als Fließmittel Benzol / Essigester 60 / 40. Die Proben aus den Versuchen wiesen den gleichen R_F-Wert (0,46) auf wie das mit C markierte reine Morpholinopivaldehyd-dinitrophenylhydrazon. Piperidinopivaldehyddinitrophenyl-hydrazon (D) hatte mit 0.23 einen wesentlich niedrigeren R_F-Wert. Reines Dinitrophenylhydrazin (E) lief dicht hinter der Fließmittelgrenze. Somit zeigt das Dünnschicht-chromatogramm das gleiche Ergebnis wie das Gaschromatogramm der destillierten Produkte.

Wie weit die Richtung der Hydrid-Übertragung von der Elektrophilität der Carbonium-Ionen und damit von der Basizität der beteiligten Amine abhängt, müßte noch untersucht werden.

Zusammenfassung

In ähnlicher Weise wie einfache Aminale lassen sich 1,3-Dialkyl-imidazolidine mit Carbonsäurehalogeniden spalten. Dabei entstehen α-halogenierte Amine, die die typischen Reaktionen dieser Verbindungen geben,

Mit Blausäure tritt ebenfalls Ringöffnung ein, allerdings sind 1,3-Dialkyl-2-phenyl-imidazolidine gegen Blausäure stabil.

In unpolaren organischen Lösungsmitteln erhält man mit Methylbromid monoquartäre Salze der Imidazolidine, die sich in ihren Reaktionen wie monoquartäre Salze einfacher Aminale verhalten.

N-O-Acetale zeigen gegenüber Carbonsäurehalogeniden unterschiedliches Verhalten :

Leiten sie sich vom Formaldehyd ab, oder handelt es sich um 3-Alkyl-oxazolidine egal von welchem Aldehyd, so entstehen mit Carbonsäurehalogeniden α-halogenierte Äther und Carbonsäureamide.

Bei N-O-Acetalen höherer aliphatischer Aldehyde scheint der Reaktion mit dem Carbonsäurehalogenid eine Spaltung des N-O-Acetals in Enamin und Alkohol vorgelagert zu sein, so daß als Endprodukte α-halogeniertes Amin und Carbonsäureester erhalten werden.

Die Ergebnisse der Umsetzungen von Acetanhydrid mit N-O-Acetalen aus einer früheren Arbeit wurden überprüft und ergänzt. Es wurden zwei Spaltrichtungen gefunden, wobei noch offen ist, ob nicht ursprünglich eine Symmetrisierung des N-O-Acetals vorliegt.

Enamine reagieren mit Carbonsäurehalogeniden auch ohne Zusatz von Hilfsbasen zu Carbonium-Immonium-Salzen.

Carbonium-Immonium-Salze entstehen auch aus Enaminen und Tetrachlorkohlenstoff.

α-halogenierte Amine vermögen Enamine ebenfalls zu alkylieren. Die dabei erhaltenen Salze lagern sich offenbar um.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

Allgemeine Betrachtungen:

Bei einigen der nachfolgend beschriebenen Umsetzungen geht man entweder von extrem feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen aus, oder im Verlauf der Reaktion entstehen solche Produkte. In diesen Fällen wurde eine Spezial-Schliff-Apparatur mit Fritte benutzt, die es gestattete, Umsetzung, Isolierung, Reinigung und Trocknung der Substanzen unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff durchzuführen (= Aminalspaltapparatur). Vor dem Gebrauch wurde die Apparatur mehrfach evakuiert, abgeflammt und vorsichtig mit getrocknetem Stickstoff gefüllt.

Alle Lösungsmittel und Ausgangssubstanzen wurden direkt vor den Umsetzungen sorgfältig destilliert.

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Opfer-Schaum-Gerät bestimmt und nicht korrigiert.

Die Protonenresonanzspektren wurden mit einem VARIAN - A-60 - Gerät aufgenommen.

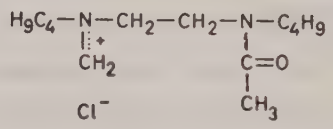
Zur Aufnahme der Infrarotspektren dienten die Photometer 221 und 237 von Perkin-Elmer. Die Flüssigkeiten wurden als Filme gemessen, die festen Substanzen als KBr-Pressling oder in Methylenchloridlösung.

Die berechneten C-H-N-Werte der Substanzen wurden dem Tabellenwerk von H.GYSEL [67] entnommen.

---

67) H.GYSEL, Prozenttabellen organischer Verbindungen, Birkhäuser Verlag Basel 1951

N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-acetyl-1,2-diamino äthan 6 a



In der sorgfältig getrockneten Aminalspaltapparatur werden 20 g 1,3-Di-butyl-imidazolidin (0,11 Mol) in 120 ml frisch über Natrium destilliertem Äther gelöst. Die Apparatur wird ständig von einem schwachen Stickstoffstrom durchspült. Unter Rühren läßt man innerhalb einer Stunde 8,5 ml (0,12 Mol) ebenfalls frisch destilliertes Acetylchlorid in 80 ml Äther zutropfen. Es fällt sofort ein dichter farbloser Niederschlag. Man rührt noch eine Stunde und filtriert dann unter Stickstoff von den Kristallen ab. Der Niederschlag wird zweimal mit je 50 ml wasserfreiem Äther gewaschen und im Stichstoffstrom getrocknet. Man überführt ihn dann in eine Trockenfalle und trocknet noch eine Stunde an der Ölpumpe bei 40 - 45° C. Die farblosen Kristalle werden an der Luft schnell feucht und zerfließen.

Ausbeute: 15,5 g (54,5 % d.Th.)

$C_{13}H_{27}ClN_2O$ (262,83)

Chloridbestimmung:

412,3 mg Substanz 16,0 ml 0,1 n $AgNO_3$

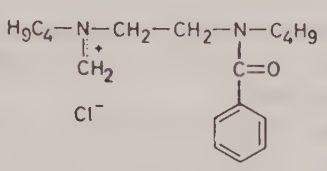
Formaldehydbestimmung:

412,3 mg Substanz 14,7 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl' 13,49 CH_2O 11,43

gef.: Cl' 13,76 CH_2O 10,71

N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan 6 b



Wie vorstehend beschrieben aus 14,8 g 1,3-Di-butyl-imidazolidin (0,08 Mol) und 11,9 g Benzoylchlorid (0,085 Mol) in 150 ml Äther.

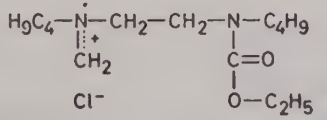
Ausbeute: 10,6 g (41 % d.Th.)

$C_{18}H_{29}ClN_2O$ (324,91)

Chloridbestimmung:
230,4 mg Substanz 7,31 ml 0,1 n $AgNO_3$
Formaldehydbestimmung (Oximmethode)
230,4 mg Substanz 6,51 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl' 10,91 CH_2O 9,24
gef.: Cl' 11,25 CH_2O 8,49

N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-äthoxycarbonyl-1,2-diamino-äthan 6 c



Aus 13,0 g (0,07 Mol) 1,3-Di-butyl-imidazolidin und 8,4 g (0,075 Mol) Chlorameisensäure-äthylester in 100 ml Äther; farblose, zerfließliche Kristalle.
Ausbeute: 11,2 g (55 % d.Th.)

$C_{14}H_{29}ClN_2O$ (292,86)

Chloridbestimmung:

378,4 mg Substanz 13,40 ml 0,1 n $AgNO_3$

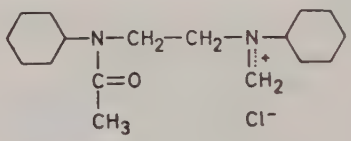
Formaldehydbestimmung:

378,4 mg Substanz 12,25 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl' 12,10 CH_2O 10,25

gef.: Cl' 12,65 CH_2O 9,72

N-Chlormethyl-N,N'-di-cyclohexyl-N'-acetyl-1,2-diamino-äthan 6d



Aus 7 g 1,3-Di-cyclohexyl-imidazolidin (0,03 Mol) und 2,5 g Acetylchlorid in 100 ml Äther wurden in der Aminal-spaltapparatur 4,5 g (47 % d.Th.) farbloser Kristalle erhalten, die an der Luft zerfließen und nach Formaldehyd riechen.

$C_{17}H_{31}ClN_2O$ (314,91)

Chloridbestimmung (Mohr):

133,4 mg Substanz 4,55 ml 0,1 n $AgNO_3$

Formaldehydbestimmung (Oximmethode):

133,4 mg Substanz 4,05 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl' 11,26 CH_2O 9,54

gef.: Cl' 9,54 CH_2O 9,10

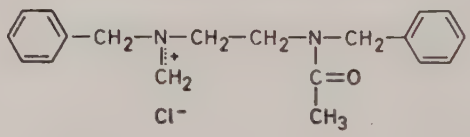
150 ml wasserfreiem Äther 8,9 g (52 % d.Th.) farbloses, feuchtigkeitsempfindliches Pulver erhalten.

$C_{18}H_{33}ClN_2O_2$ (344,94)

213,4 mg Substanz 6,45 ml 0,1 n $AgNO_3$
213,4 mg Substanz 5,70 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl'	10,28	CH_2O	8,71
gef.: Cl'	10,80	CH_2O	8,03

N-Chlormethyl-N,N'-di-benzyl-N'-acetyl-1,2-diamino-äthan 6g



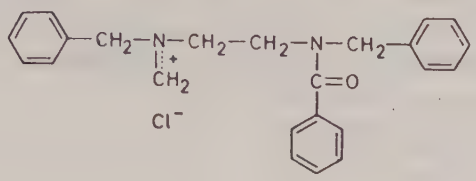
Wie vorstehend beschrieben aus 17,5 g (0,07 Mol) 1,3-Dibenzyl-imidazolidin und 5,5 ml (0,075 Mol) Acetylchlorid in 100 ml Äther.
Ausbeute: 10,2 g (44 % d.Th.)

$C_{19}H_{23}ClN_2O$ (330,87)

Chloridbestimmung:
284,6 mg Substanz 8,75 ml 0,1 n $AgNO_3$
Formaldehydbestimmung:
284,6 mg Substanz 8,23 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl'	10,72	CH_2O	9,29
gef.: Cl'	10,90	CH_2O	8,68

N-Chlormethyl-N,N'-di-benzyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan 6h



Wie vorstehend beschrieben aus 15,4 g (0,06 Mol) 1,3-Dibenzyl-imidazolidin und 9 g (0,065 Mol) Benzoylchlorid in 100 ml Äther.

Ausbeute: 7,3 g (31 % d.Th.)

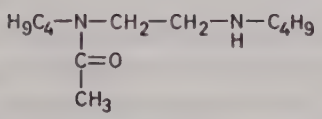
$C_{24}H_{25}ClN_2O$ (392,93)

Chloridbestimmung:
310,8 mg Substanz 8,35 ml 0,1 n $AgNO_3$

Formaldehydbestimmung:
310,8 mg Substanz 7,22 ml 0,1 n NaOH

ber.:	Cl	9,02	CH_2O	7,64
gef.:	Cl	9,52	CH_2O	7,22

N,N'-Di-butyl-N-acetyl-1,2-diamino-äthan 7a



12 g N-Chlormethyl-N,N'-dibutyl-N'-acetyl-1,2-diamino-äthan 6a werden in 30 ml Wasser gelöst. Nach 10 Min.

macht man mit 6 n-KOH deutlich alkalisch und äthert dreimal mit je 30 ml Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird am Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

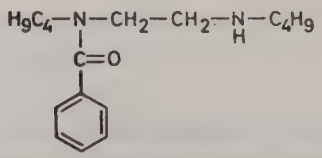
Ausbeute: 6,5 g (65 % d.Th.)
Sdp: 145°C / 12 Torr

$C_{12}H_{26}N_2O$ (214,35)

2,718 mg Substanz 6,667 mg CO_2 2,904 mg H_2O
2,502 mg Substanz 0,304 ml N_2 bei 26,8°C und 736,0 Torr

ber. : C 67,24 H 12,23 N 13,07
gef. : C 66,93 H 11,93 N 13,40

N,N'-Di-butyl-N-benzoyl-1,2-diamino-äthan 7b



16,2 g (0,05 Mol) N-Chlormethyl-N,N'-di-butyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan 6 b werden in 50 ml Wasser gelöst und nach 10 Min. mit 6 n-Kalilauge alkalisch gemacht. Man schüttelt dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird mit Kaliumkarbonat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Feinvakuum fraktioniert.

Sdp. 110°C / 0,02 Torr n_D^{20}

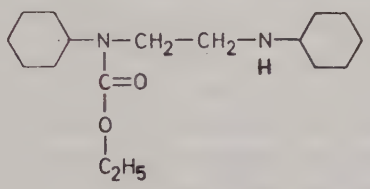
Ausbeute: 9,8 g (71 % d.Th.)

$C_{17}H_{28}N_2O$

3,195 mg Substanz 8,597 mg CO_2 2,852 mg H_2O
3,883 mg Substanz 4,00 ml N_2 bei 32,8°C und 727,5 Torr

ber.: C 73,86 H 10,21 N 10,14
gef.: C 73,43 H 9,99 N 11,01

N,N'-Di-Cyclohexyl-N-äthoxycarbonyl-1,2-diamino-äthan 7c



15 g N-Chlormethyl-N,N'-di-cyclohexyl-N'-äthoxycarbonyl-1,2-diamino-äthan 6 f werden mit 50 ml Wasser versetzt. Es entsteht ein gelbliches Öl, das nach Formaldehyd riecht. Mit 6 n-Kalilauge wird alkalisch gemacht, die freie Base wird sofort in Äther aufgenommen, die wässrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der ätherischen Phase mit Kaliumkarbonat wird der Äther am Rotavapor entfernt. 10 g eines gelblichen Öls bleiben zurück und werden am Feinvakuum destilliert.
Sdp. 138°C / 0,15 Torr

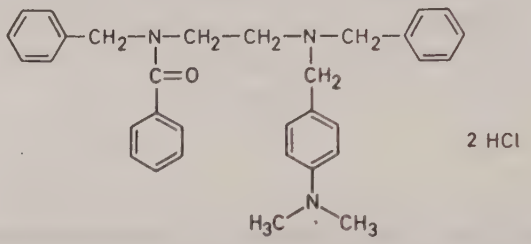
Ausbeute: 6,8 g (53 % d.Th.)

$C_{17}H_{32}N_2O_2$ (296,46)

4,680 mg Substanz 11,951 mg CO_2 und 4,61 mg H_2O
5,240 mg Substanz 0,475 ml N_2 bei 25,3°C und 731 Torr

ber.: C 68,88 H 10,88 N 9,45
gef.: C 69,69 H 11,10 N 9,98

N,N'-Dibenzyl-N-(4'-dimethylamino-benzyl)-N'-benzoyl-1,2-diaminoäthan Di-Hydrochlorid 8



Von dem durch Spaltung von 12,6 g 1,3-Dibenzyl-imidazolidin mit 7,0 g Benzoylchlorid in absolutem Äther erhaltenen Salz wurde der Äther abdestilliert. Das α-halogenierte Amin wurde in 100 ml frisch über Phosphorpentoxid destilliertem Acetonitril gelöst und unter Rühren mit 7,0 g Dimethylanilin-Hydrochlorid versetzt.
Die lösung erwärmte sich wenig und wurde schmierig braun. Nach zwei Tagen schieden sich Kristalle ab, die in Wasser aufgenommen wurden, um sie von anhaftenden Schmieren zu befreien. Nach dem Filtrieren wurde sofort Äthanol zugegeben, Es fielen nun farblose Flocken, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden.

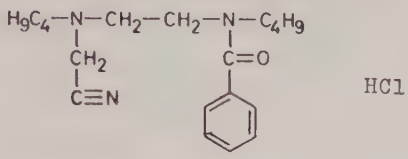
Ausbeute : 3,9 g (15 % d.Th) Schmp : 186°C

$C_{32}H_{38}Cl_2N_3O$ (551,62)

3,857 mg Substanz 9,947 mg CO_2 und 2,338 mg H_2O
1,792 mg Substanz 0,116 ml N_2 bei 27,0°C und 734 Torr

ber. :	C 69,68	H 6,94	N 7,62
gef. :	C 70,38	H 6,78	N 7,11

N-Cyanmethyl-N,N'-dibutyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan Hydrochlorid 9b



25 g an der Ölpumpe getrocknetes N-Chlormethyl-N,N'-dibutyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan 6b werden mit 10 ml frisch destillierter Blausäure übergossen. Die Reaktion tritt sofort unter Aufsieden der Blausäure ein. Überschüssige Blausäure wird am Vakuum bei ca. 50°C abdestilliert. Es hinterbleibt ein dickes gelbes Öl, aus dem mit Äther farblose Kristalle ausgefällt werden. Die Kristalle lassen sich aus Essigester oder aus Dioxan umkristallisieren.
Schmp.: 107°C

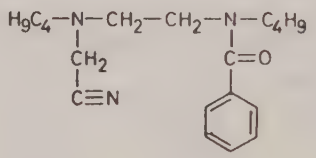
Ausbeute: 21,2 g (90,3 % d.Th.)

$C_{19}H_{30}ClN_3O$ (351,91)

2,878 mg Substanz 6,867 mg CO_2 2,189 mg H_2O
3,810 mg Substanz 4,10 ml N_2 bei 29,8°C und 734,5 Torr
304,82 mg Substanz 8,80 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: C 64,84 H 8,59 N 11,95 Cl' 10,08
gef.: C 65,11 H 8,51 N 11,72 Cl' 10,24

N-Cyanmethyl-N,N'-dibutyl-N'-benzoyl-1,2-diamino-äthan 9b



20 g 9b -Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst. Man macht mit 6 n-Kalilauge stark alkalisch, nimmt die freigemachte Base sofort in Äther auf und schüttelt die wässrige Lösung noch zweimal mit je 50 ml Äther aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther am Rotavapor abgezogen, der Rückstand im Feinvakuum destilliert.
Sdp.: 150°C / 0,02 Torr n_D^{20} 1,5090

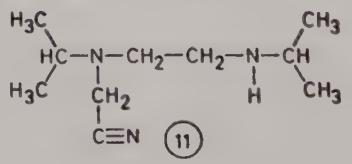
Ausbeute: 14,9 g (83 % d.Th.)

$C_{19}H_{29}O\,N_3$ (315,45)

6,109 mg Substanz 16,148 mg CO_2 5,030 mg H_2O
8,016 mg Substanz 10,29 ml N_2 bei 30,2°C und 734 Torr

ber.: C 72,34 H 9,27 N 13,32
gef.: C 72,13 H 9,21 N 13,96

N-Cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan 11



14,0 g (0,09 Mol) 1,3-Di-isopropyl-imidazolidin werden in 200 ml Äthanol gelöst und unter Eiskühlung mit einem

Überschuß (5 g = 0,2 Mol) frisch destillierter Blausäure versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt. Überschüssige Blausäure und Äthanol werden am Rotavapor abgezogen, der fast farblose Rückstand am Wasserstrahlvakuum destilliert.
Sdp.: 123°C / 11 Torr n_D^{20} : 1,4512

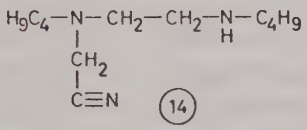
Ausbeute: 14,1 g (85 % d.Th.)

$C_{10}H_{21}N_3$ (183,29)

3,940 mg Substanz 9,410 mg CO_2 4,016 mg H_2O
2,851 mg Substanz 0,613 ml N_2 bei 26,7°C und 729,0 Torr

ber.: C 65,52 H 11,55 N 22,93
gef.: C 65,17 H 11,41 N 23,49

N-Cyanmethyl-N,N'-dibutyl-1,2-diamino-äthan 14



(14)

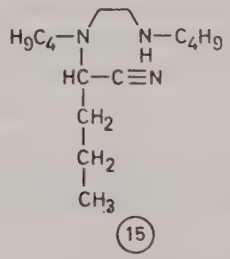
In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Gaseinleitungsrohr werden 29 g (0,15 Mol) 1,3-Di-n-butylimidazolidin mit 150 ml Acetonitril gemischt und mit 10,2 g Kaliumcyanid (0,16 Mol) in 50 ml Wasser versetzt. Der Kolben wird in Eiswasser gekühlt, der Kühler ebenfalls mit Eiswasser durchspült, damit auf keinen Fall Blausäure entweichen kann. Unter starkem Rühren wird über sechs Stunden ein schwacher Strom CO_2 eingeleitet. Man saugt dann vom Niederschlag ab, entfernt die Lösungsmittel am Rotavapor und destilliert im Feinvakuum.
Sdp. 86°C / 0,02 Torr
Ausbeute: 16 g (50,5 % d.Th.)

$C_{12}H_{25}N_3$ (211,34)

3,683 mg Substanz 9,174 mg CO_2 3,890 mg H_2O
2,855 mg Substanz 0,516 ml N_2 bei 25,80°C und 735 Torr

ber.: C 68,19 H 11,92 N 19,88
gef.: C 67,98 H 11,82 N 19,97

N,N'-Dibutyl-N-1'-cyanbutyl-1,2-diamino-äthan 15



(15)

Wie vorstehend beschrieben werden 30 g (0,13 Mol) 2-Propyl-1,3-dibutyl-imidazolidin 13 und 10 g Kaliumcyanid (0,15 Mol) in wässrigen Acetonitril mit CO_2 umgesetzt. Die Destillation läßt sich nur unter teilweiser Zersetzung durchführen.

Sdp.: 98 - 100°C / 0,05 Torr

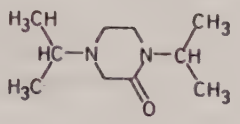
Ausbeute: 6,5 g (19 % d.Th.)

$C_{15}H_{31}N_3$ (253,42)

3,905 mg Substanz 10,220 mg CO_2 4,346 mg H_2O
2,248 mg Substanz 329 ml N_2 bei 730 Torr und 26,80°C

ber.: C 71,09 H 12,33 N 16,58
gef.: C 71,42 H 12,46 N 16,01

N,N'-Di-isopropyl-piperazinon 18



9 g N-Cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan 11 werden in 50 ml Wasser 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Der Rückflußkühler wird entfernt und der Ansatz etwa auf die Hälfte eingedampft. Das restliche Wasser wird am Rotavapor entfernt, der Rückstand im Feinvakuum destilliert.
Sdp.: 72 - 74°C / 0,02 Torr (Luftbad) n_D^{20} :

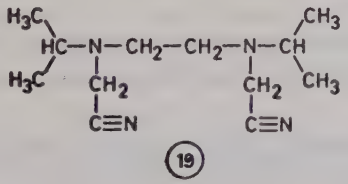
Ausbeute: 5,3 g (59 % d.Th.)

$C_{10}H_{20}N_2O$ (184,28)

1,886 mg Substanz 4,524 mg CO_2 1,934 mg H_2O
4,935 mg Substanz 0,696 ml N_2 bei 26,9°C und 728,5 Torr

ber.: C 65,17 H 10,94 N 15,20
gef.: C 65,46 H 11,48 N 15,38

N,N'-Di-(cyanmethyl)-N,N'-diisopropyl-1,2-diamino-äthan 19



(19)

20 g (0,14 Mol) N,N'-Diisopropyl-1,2-diamino-äthan werden in 100 ml Wasser unter Eiskühlung und Rühren mit 9 g (0,3 Mol) Paraformaldehyd und 20 g (0,31 Mol) Kaliumcyanid versetzt.

Das Reaktionsgemisch erwärmt sich selbst. Man rührt 2 Stunden, filtriert, entfernt das Wasser aus dem Filtrat am Rotavapor und destilliert im Feinvakuum.
Sdp.: 80 - 88°C / 0,02 Torr
Das Destillat erstarrt zu einer bei Zimmertemperatur halbfesten Masse Schmp. 26°C nach Aufbewahren im Kühlschrank.

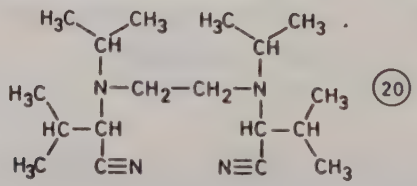
Ausbeute: 22,8 g (74 % d.Th.)

$C_{12}H_{22}N_4$ (222,33)

2,740 mg Substanz 6,523 mg CO_2 2,411 mg H_2O
3,660 mg Substanz 0,847 ml N_2 bei 26,4°C und 729,5 Torr

ber.: C 64,82 H 9,97 N 25,20
gef.: C 64,97 H 9,85 N 25,32

N,N'-Di-isopropyl-N,N'-di-(1'-cyan-2'-methyl-propyl)-1,2-diamino-äthan 20



Wie vorstehend beschrieben, werden 20 g N,N'-Di-isopropyl-1,2-diamino-äthan mit 21 g Isobutyraldehyd und 20 g Kaliumcyanid umgesetzt.
Nach Abziehen des Wassers kristallisiert der Rückstand; man erhält aus Äthanol farblose Kristalle.
Schmp.: 131°C

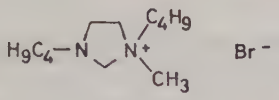
Ausbeute: 9,8 g (23 % d.Th.)

$C_{18}H_{34}N_4$ (306,48)

3,723 mg Substanz 9,696 mg CO_2 3,853 mg H_2O
2,809 mg Substanz 0,460 ml N_2 bei 26,6°C und 728,5 Torr

ber.: C 70,54 H 11,18 N 18,28
gef.: C 71,07 H 11,58 N 17,89

1-Methyl-1,3-dibutyl-imidazolidinium - Bromid 22



(22)

15 g (0,08 Mol) 1,3-Dibutyl-imidazolidin werden in einem sorgfältig getrockneten und mit Stickstoff gespülten 500 ml Dreihalskolben in 150 ml wasserfreiem Äther gelöst und auf - 30°C gekühlt. Nach Zusatz von 15 g (0,16 Mol) Methylbromid bleibt der Ansatz zwei Tage stehen und nimmt dabei langsam Zimmertemperatur an. Während schon bald eine leichte Trübung auftritt, ist der Kolbeninhalt nach zwei Tagen durch ein Netz feiner Kristalle völlig erstarrt. Der Äther wird dann unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, der Niederschlag nochmals mit 100 ml Äther gewaschen, abgesaugt und erst im Stickstoffstrom, dann zwei Stunden bei 40°C an der Ölpumpe getrocknet. Man erhält ein feines farbloses Pulver, das an der Luft schnell klebrig wird und nach Formaldehyd riecht.
Ausbeute: 19,5 g (86 % d.Th.)

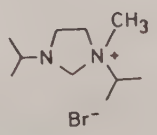
Zur Analyse wurde in Wasser eingewogen. Formaldehyd nach der Oxim-Methode, Bromid nach Volhard bestimmt.

$C_{12}H_{27}BrN_2$ (279,28)

129,2 mg Substanz 4,82 ml 0,1 n $AgNO_3$
129,2 mg Substanz 4,12 ml 0,1 n NaOH

ber.: Br' 28,61 CH_2O 10,74
gef.: Br' 29,81 CH_2O 9,58

N-Methyl-N,N'-di-isopropyl-imidazolidinium - Bromid 23



Wie vorstehend beschrieben werden 16,9 g Di-isopropyl-imidazolidin in 200 ml absolutem Äther gelöst und auf - 40 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 15 g Methylbromid bleibt der Ansatz zwei Tage stehen und nimmt dabei langsam Zimmertemperatur an. Zunächst tritt eine schwache Trübung auf, nach zwei Tagen ist der Kolbeninhalt durch ein Netz feiner Kristalle völlig erstarrt. Nach dem Absaugen des Äthers wird noch einmal mit 100 ml Äther gewaschen, dann bei 30 - 40 °C an der Ölpumpe getrocknet. Die Substanz zerfließt an der Luft schnell und entwickelt dabei Formaldehydgeruch.

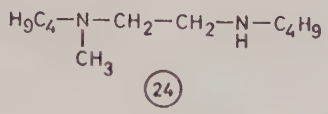
Ausbeute: 26,4 g (92 % d.Th.)

$C_{10}H_{23}BrN_2$ (251,226)

164,5 mg Substanz 6,61 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: Br' 31,81
gef.: Br' 32,1

N-Methyl-N,N'-dibutyl-1,2-diamino-äthan 24



(24)

12 g N-Methyl-N,N'-dibutyl-imidazolidinium-Bromid 22 werden in 50 ml Wasser hydrolysiert, die Lösung wird mit 6 n-Kalilauge alkalisch gemacht und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Methylenchloridlösung mit Kaliumkarbonat wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen, der Rückstand an der Wasserstrahlpumpe destilliert.

Sdp.: 108°C / 11 Torr

Ausbeute: 5,2 g (69 % d.Th.)

$C_{11}H_{26}N_2$ (186,34)

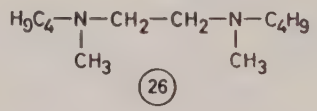
1,994 mg Substanz 5,142 mg CO_2 2,577 mg H_2O

3,394 mg Substanz 0,463 ml N_2 bei 27,1°C und 731 Torr

ber.: C 70,90 H 14,07 N 15,03

gef.: C 70,39 H 14,46 N 14,92

N,N'-Dimethyl-N,N'-dibutyl-1,2-diamino-äthan 26



(26)

17 g N,N'-Dibutyl-1,2-diamino-äthan werden unter Eiskühlung mit 50 g Ameisensäure versetzt. Anschließend gibt man 20 ml Formaldehydlösung zu und hält das Gemisch im Ölbad 10 Stunden auf 110°C. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Am Rotavapor wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und mit 20-prozentiger Natronlauge alkalisch gemacht. Man schüttelt dreimal mit je 50 ml Äther aus, trocknet die ätherische Lösung mit Kaliumkarbonat, entfernt den Äther am Rotavapor und destilliert den Rückstand an der Wasserstrahlpumpe.
Sdp.: 110-12°C / 12 Torr

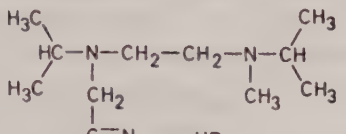
Ausbeute: 11,2 g (55 % d.Th.)

$C_{12}H_{28}N_2$ (200,37)

2,708 mg Substanz 7,089 mg CO_2 3,352 mg H_2O
3,859 mg Substanz 0,484 ml N_2 bei 29,6°C und 734 Torr

ber.: C 71,93 H 14,09 N 13,98
gef.: C 71,44 H 13,85 N 13,66

N-Methyl-N'-cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan Hydrobromid



(27)

Zu dem aus 17,3 g N,N'-di-isopropyl-imidazolidin und 16 g Methylbromid entstandenen monoquartären Salz werden nach Abdestillieren des überschüssigen Methylbromids und eines Teils des Lösungsmittels ohne weitere Reinigung 20 ml frisch destillierte Blausäure gegeben. Die Kristalle lösen sich nach Umschwenken sofort auf. Schon nach wenigen Minuten fallen erneut farblose Kristalle in großer Menge aus. Der Ansatz wird 10 Min. bis zum Sieden der Blausäure erwärmt. Nach dem Abkühlen werden überschüssige Blausäure und der Äther am Vakuum entfernt. Es bleibt ein farbloses Pulver zurück, das aus Essigester/Aceton 2:1 umkristallisiert wird.

Schmp.: 132°C

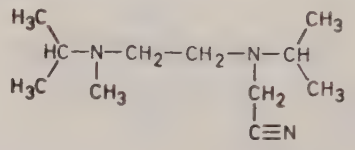
Ausbeute: 25,1 g (81 % d.Th.)

$C_{10}H_{23}BrN_3$ (265,22)

4,186 mg Substanz 7,087 mg CO_2 3,122 mg H_2O
2,804 mg Substanz 3,91 ml N_2 bei 27,0°C und 714 Torr
208,00 mg Substanz 7,48 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: C 47,48 H 8,69 N 15,11 Br' 28,72
gef.: C 46,20 H 8,35 N 14,91 Br' 28,73

N-Methyl-N'-cyanmethyl-N,N'-di-isopropyl-1,2-diamino-äthan 27



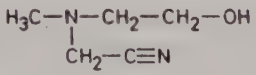
Das Hydrobromid wird in wenig Wasser gelöst. In Gegenwart von Methylenchlorid wird mit 6 n-KOH alkalisch gemacht und die Methylenchloridphase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase wird getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein gelbliches Öl, das am Wasserstrahlvakuum zweimal fraktioniert wird.
Sdp.: 122°C / 11 Torr

$C_{11}H_{23}N_3$ (197,33)

4,552 mg Substanz 10,997 mg CO_2 4,776 mg H_2O
4,905 mg Substanz 9,82 ml N_2 bei 27,7°C und 716 Torr

ber.: C 66,95 H 11,74 N 21,29
gef.: C 65,93 H 11,74 N 21,41

N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-glycinnitril 29



14 g (0,16 Mol) N-Methyloxazolidin werden im 100 ml Rundkolben mit 10 ml frisch destillierter wasserfreier Blausäure

übergossen. Die Reaktion tritt sofort unter starker Erwärmung ein, man muß mit Eiswasser gut kühlen. Nach zwei Stunden hat sich das Reaktionsgemisch etwas braun gefärbt. Man zieht die überschüssige Blausäure ab und destilliert an der Ölpumpe.
Sdp.: 62 - 63°C / 0,05 Torr n_D^{20} :

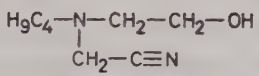
Ausbeute: 16,9 g (92 % d.Th.)

$C_5H_{10}N_2O_2$ (114,2)

3,438 mg Substanz 6,655 mg CO_2 3,194 mg H_2O
3,549 mg Substanz 0,773 ml N_2 bei 25,7°C und 740,5 Torr

ber.: C 52,60 H 8,83 N 24,54
gef.: C 52,82 H 10,39 N 24,25

N-Butyl-N-2-hydroxyäthyl-glycinnitril



10 g N-Butyloxazolidin wurden unter Kühlung mit Eiswasser mit 10 ml frisch destillierter wasserfreier Blausäure übergossen. Das Gemisch erwärmte sich zunächst nur wenig, färbte sich aber im Verlauf von 2 Stunden langsam braun. Nach 12 Stunden war die Reaktionsmasse schwarz und völlig fest geworden. Die Masse wurde zweimal mit je 50 ml Äthanol ausgekocht. Die äthanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand an der Ölpumpe destilliert. Neben 2,5 g Destillat wurde ein schwarzer schmieriger Rückstand erhalten.
Sdp.: 65°C / 0,01 Torr

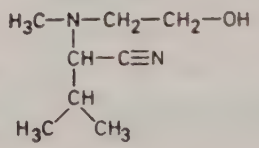
Ausbeute: 2,5 g (20 % d.Th.)

$C_8H_{16}N_2O$ (156,23)

2,938 mg Substanz 6,678 mg CO_2 2363 mg H_2O
2,975 mg Substanz 0,461 ml N_2 bei 25,5°C und 740,5 Torr

ber. : C 61,59 H 10,32 N 17,94
gef. : C 62,03 H 9,00 N 17,27

N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-valeronitril



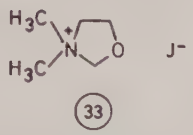
12 g 3-Methyl-2-propyl-oxazolidin werden in 20 ml Äthanol unter Kühlung mit Eiswasser mit 5 ml frisch destillierter Blausäure übergossen. Unter starker Wärmeentwicklung farbt sich der Ansatz schnell braun. Nach zwei Stunden werden überschüssige Blausäure und Äthanol am Rotavapor abgezogen, der Rückstand am Feinvakuum destilliert.
(teilweise Zersetzung)
Sdp. : 59 - 62°/ 0,03 Torr n_D^{20} = 1,4497
Ausbeute : 5,4 g (37 % d.Th.)

$C_8H_{16}N_2O$ (156,23)

3,045 mg Substanz 6,890 mg CO_2 2,863 mg H_2O
2,793 mg Substanz 0,402 ml N_2 bei 26,9° und 744 Torr

ber. : C 61,59 H 10,32 N 17,94
gef. : C 61,75 H 10,52 N 15,67

3,3-Dimethyl-oxazolidinium Jodid



(33)

4,5 g 3-Methyloxazolidin (0,05 Mol) werden in 80 ml Benzol in einem Becherglas gelöst. Auf einem Magnetrührer werden zu dem auf 50° erwärmten Gemisch unter starkem Rühren 8 g Methyljodid in 10 ml Benzol zugetropft. Sofort fallen farblose Nadeln in großer Menge aus. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus n-Propanol umkristallisiert.
Farblose Kristalle, Schmp. 189°C

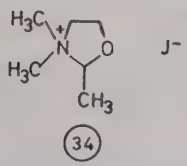
Ausbeute: 11 g (95 % d.Th.)

$C_5H_{12}J\,O\,N$ (229,07)

4,562 mg Substanz 4,411 mg CO_2 2,128 mg H_2O
5,512 mg Substanz 0,318 ml N_2 bei 29,5°C und 735 Torr
153,4 mg Substanz 6,73 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: C 26,28 H 5,28 N 6,12 J' 55,39
gef.: C 26,39 H 5,22 N 6,29 J' 55,71

2,3,3-Trimethyl-oxazolidinium - Jodid 34



(34)

10,1 g (0,1 Mol) 2,3-Dimethyl-oxazolidin werden in 30 ml Äthanol mit 13 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Methyljodid

versetzt. Man läßt über Nacht stehen und saugt dann die entstandenen farblosen Kristalle ab und kristallisiert aus Äthanol um.
Schmp. : 177°C

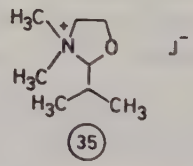
Ausbeute: 7,6 g (31 % d.Th.)

$C_6H_{14}JNO$ (243,10)

4,347 mg Substanz 4,073 mg CO_2 2,220 mg H_2O
4,580 mg Substanz 0,240 ml N_2 bei 27,3°C und 754 Torr
412,8 mg Substanz 17,0 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber. :	C	29,64	H	5,88	N	5,76	J' 52,00
gef. :	C	29,31	H	6,14	N	5,83	J' 52,3

3,3-Dimethyl-2-isopropyl-oxazolidinium - Jodid 35



(35)

13 g 3-Methyl-2-isopropyl-oxazolidin und 14,2 g Methyljodid werden in 80 ml Aceton 10 Min. am Rückfluß gekocht. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden.
Schmp.: 120°C

Ausbeute: (77 % d.Th.)

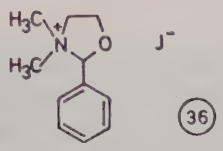
$C_8H_{18}J\ N\ O$ (271,15)

4,339 mg Substanz 5,618 mg CO_2 2,575 mg H_2O
3,694 mg Substanz 0,167 ml N_2 bei 27,4°C und 729 Torr

310,6 mg Substanz 11,40 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: C 35,44 H 6,69 N 5,16 J' 46,80
gef.: C 35,33 H 6,64 N 4,93 J' 46,58

3,3-Dimethyl-2-phenyl-oxazolidinium - Jodid 36



(36)

16,3 g (0,1 Mol) 3-Methyl-2-phenyl-oxazolidin werden unter Eiskühlung in einem Erlenmeyerkölbchen mit 15,6 g (0,11 Mol) frisch destilliertem Methyljodid gemischt und verschlossen in Eiswasser aufbewahrt. Nach kurzer Zeit entsteht unter Wärmeentwicklung eine viskose Masse, die mit Äthanol verrieben wird. Über Nacht scheiden sich farblose Kristalle ab, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp.:

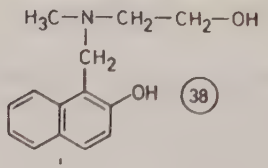
Ausbeute: 17,5 g (56 % d.Th.)

$C_{11}H_{16}JNO$ (305,17)

5,623 mg Substanz 8,679 mg CO_2 2,706 mg H_2O
5,016 mg Substanz 0,196 ml N_2 bei 25,7°C und 740,0 Torr
324,8 mg Substanz 10,8 ml 0,1 n- $AgNO_3$

ber.: C 43,29 H 5,29 N 4,59 J' 41,59
gef.: C 42,12 H 5,39 N 4,34 J' 42,20

N-Methyl-N-2'-hydroxyäthyl-1-aminomethyl-naphthol (2)
Pikrat



7,2 g (0,05 Mol) 2-Naphthol und 3,9 g (0,05 Mol) 3-Methyl-oxazolidin werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan zusammengegeben und 4 Tage verschlossen stehengelassen. Dann wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Es hinterbleibt ein rosa gefärbtes Öl, das nicht kristallisiert.
Eine Probe gibt mit äthanolischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat.
Schmp.: 154°C (aus Äthanol-Methanol)

$C_{20}\ H_{20}\ O_9N_4$ (460,39)

3,945 mg Substanz 7,549 mg CO_2 1,555 mg H_2O

ber.: C 52,17 H 4,38
gef.: C 52,22 H 4,41

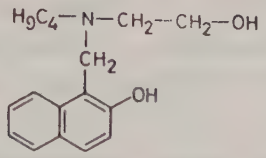
Versuche, die Base selbst zu destillieren, scheiterten:

a) Bei schnellem Aufheizen bläst sich die Masse bei etwa 100 - 120°C auf. Es entsteht eine glasige schaumige Masse.

b) Bei ganz langsamem Aufheizen im Feinvakuum sublimieren bei 100 - 110°C feine Nadeln. Der ganze Kolbeninhalt erstarrt. Die Substanz zersetzt sich unter Bildung von Methylen-bis-naphthol. Schmp.: 189°C

Mischschmp. : 188°C

N-Butyl-N-2'-hydroxyäthyl-1-aminomethyl-naphthol (2)



19,1 g 2-Naphthol in 100 ml wasserfreiem Dioxan werden zu 17,2 g 3-Butyl-oxazolidin gegeben. Die Lösung bleibt 5 Tage verschlossen stehen. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotavapor hinterbleibt ein rotbraunes dickes Öl, das nicht kristallin wird. Eine Probe davon liefert mit äthanolischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat.
Schmp.: 132°C (einmal aus Äthanol)

$C_{23}H_{26}N_4O_9$ (502,59)

5,241 mg Substanz 10,505 mg CO_2 2,385 mg H_2O
3,632 mg Substanz 0,363 ml N_2 bei 28,2°C und 731,0 Torr

ber.: C 54,97 H 5,22 N 11,15
gef.: C 54,70 H 5,09 N 10,90

Auch bei dieser Umsetzung ließ sich die freie Base nicht reinigen. Beim Versuch, die Substanz zu destillieren, trat wieder Zersetzung ein.

Umsetzung zwischen N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-N'-phenyl-thioharnstoff und Isobutyraldehyd

In einem 100 ml Rundkolben, der mit einem Wasserabscheider und Rückflußkühler verbunden ist, werden 14,4 g (0,2 Mol) Isobutyraldehyd in 100 ml Benzol am Rückfluß gekocht. Es

scheidet sich kein Wasser ab: Isobutyraldehyd und Benzol sind trocken. Nach Zugabe von 20 g N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-N'-phenyl-thioharnstoff scheiden sich bei erneutem Kochen am Rückfluß 2 ml Wasser ab.

Die anschließende Destillation an der Wasserstrahlpumpe liefert eine einheitliche Fraktion von 88 - 90°C / 12 Torr nach einem Vorlauf von 30 - 75°C / 12 Torr.

Vorlauf und Hauptfraktion wurden gaschromatographisch untersucht:
Säule O
182°C / 1,1 Atü Helium

Der Vorlauf besteht hauptsächlich aus 3-Methyl-2-isopropyl-Oxazolidin (Retentionszeit 2,3 Min.).
Bei der Fraktion 88 - 90°C / 12 Torr handelt es sich um Phenylsenföl (Retentionszeit 9,2 Min.).

Spalten von 3-Methyloxazolidin mit Acetylchlorid

A) nach Vorschrift der BASF [37]

35 g 3-Methyloxazolidin (0,4 Mol) werden über Natrium destilliert und unter Stickstoff in einem 100 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, so langsam mit 16,5 g frisch destilliertem Acetylchlorid versetzt, daß die Temperatur im Kolben nicht über 40°C steigt. Beim Zutropfen wird das Gemisch immer zäher und besteht am Ende der Reaktion aus einer schwach gelben viskosen Masse, die auch nach Stehen über vier Wochen keine Spuren von Kristallen zeigt.
Die Masse ist unlöslich in Äther, löslich in Wasser und riecht an der Luft nach Formaldehyd.

Zur Analyse wird in Wasser eingewogen und Chlorid nach Volhard und Formaldehyd nach der Oximmethode bestimmt.

$C_{10}H_{21}Cl\ N_2O_3$ (252,75)

Chloridbestimmung:

172,3 mg Substanz 6,42 ml 0,1 n $AgNO_3$

Formaldehydbestimmung:

172,3 mg Substanz 10,1 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl' 14,03 CH_2O 23,76

gef.: Cl' 13,2 CH_2O 17,7

B) Versuch, 3-Methyloxazolidin mit Acetylchlorid in Äther zu spalten

---

In die Aminalspaltapparatur wurden 17,5 g (0,2 Mol) 3-Methyloxozolidin in 180 ml wasserfreiem Äther gegeben. Unter Rühren wurden langsam 16,5 g (0,21 Mol) Acetylchlorid in 80 ml Äther zugetropft. Zunächst fielen einige farblose Flocken aus,die sich bald an der Wand der Apparatur absetzten und schmierig wurden. Als etwa ein Drittel der Acetylchloridlösung zugetropft war, hatten sich die Kristalle ganz zu farblosen Tropfen verflüssigt, die in Äther unlöslich waren. Bis zum Ende der Reaktion bildete sich am Boden des Kolbens eine schwach gelbe, viskose, in Äther unlösliche Schicht, die vom Lösungsmittel abgetrennt und noch zweimal mit Äther gewaschen wurde.

Dann wurde an der Ölpumpe zwei Stunden bei 45°C evakuiert, um Reste von Äther und von überschüssigem Acetylchlorid abzusaugen.

Es blieb ein schwach gelbes Öl zurück, das an der Luft nach Formaldehyd roch.

Zur Analyse wurde in Wasser eingewogen.

$C_6H_{12}Cl\,NO_2$ (165,63)

Chloridbestimmung:

210,3 mg Substanz 9,14 ml 0,1 n $AgNO_3$

Formaldehydbestimmung:

210,3 mg Substanz 12,10 ml 0,1 n NaOH

ber.: Cl' 21,41 CH_2O 18,13

gef.: Cl' 15,4 CH_2O 20,3

Die Varianten A) und B) der Spaltung wurden auch mit Benzoylchlorid und mit Chlorameisensäureäthylester durchgeführt. Auch bei diesen Umsetzungen wurden gleich schlechte Ergebnisse erhalten.

C) Spalten durch Vorlegen des Säurechlorids.

18,6 g 3-Methyl-oxazolidin (0,21 Mol) wurden in der Aminalspaltapparatur unter Stickstoff in 80 ml wasserfreiem Äther gelöst und während einer Stunde zu einer Lösung von 18,0 g (0,23 Mol) Acetylchlorid in 150 ml Äther getropft. Sofort schieden sich farblose Kristalle ab, aber schon nach einigen Minuten wurde der Niederschlag kaum noch dichter. Nach Beenden des Zutropfens wurde eine weitere Stunde gerührt, dann von den Kristallen abfiltriert. Der Niederschlag wurde noch zweimal mit je 50 ml Äther gewaschen. Nach dem Überführen in eine Trockenfalle und einstündigem Evakuieren an der Ölpumpe bei 45°C wurden 2,5 g farbloser Kristalle erhalten, die an der Luft zerflossen und nach Formaldehyd rochen.

$C_4H_{10}ClNO$ (123,56)

Chloridbestimmung:

80,3 mg Substanz 6,48 ml 0,1 n $AgNO_3$

Formaldehydbestimmung:
80,3 mg Substanz 5,92 ml 0,1 n NaOH

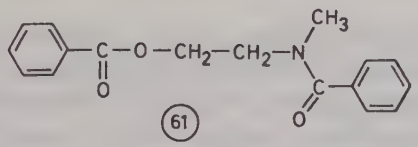
ber.: Cl' 28,69 CH_2O 24,30
gef.: Cl' 28,20 CH_2O 22,30

Vom klaren Filtrat wurde der Äther unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit abdestilliert, der ölige Rückstand wurde zwei Stunden bei Zimmertemperatur, dann weitere 30 Min. bei 50°C an der Ölpumpe von Lösungsmittelresten und flüchtigen Anteilen befreit.
Es blieben 19,9 g (ca. 70 % d.Th.) eines gelbroten viskosen Öls zurück, das sich in Wasser klar löste und an der Luft nach Formaldehyd roch.

$C_6H_{12}ClNO_2$ (165,63)
Chloridbestimmung:
153,4 mg Substanz 6,32 ml 0,1 n $AgNO_3$
Formaldehydbestimmung:
306,8 mg Substanz 356,2 mg Methylendimedon

ber.: Cl' 21,41 CH_2O 18,13
gef.: Cl' 14,7 CH_2O 11,9

Benzoesäure-N-methyl-N-benzoyl-2-aminoäthyl-ester 61



61

24 g 2-Methylamino-äthanol (0,32 Mol) werden zusammen mit 50 g Triäthylamin in 200 ml Äther gelöst. Das Gemisch wird in Eiswasser gekühlt. Unter Rühren werden 46 g frisch destilliertes Benzoylchlorid zugetropft. Man rührt noch

eine Stunde weiter und filtriert dann die ätherische Lösung vom Triäthylamin-hydrochlorid ab. Nach Abziehen des Äthers am Rotationsverdampfer wird der fast farblose, viskose Rückstand aus der Retorte destilliert.
Sdp.: 200°C / 0,01 Torr (Luftbad)

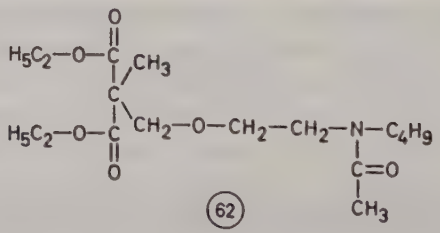
Ausbeute: 21 g (45 % d.Th.)

$C_{17}H_{17}NO_3$ (283,31)

4,070 mg Substanz 10,741 mg CO_2 2,155 mg H_2O
5,791 mg Substanz 0,269 ml N_2 bei 26,4°C und 720,5 Torr

ber.: C 72,06 H 6,05 N 4,94
gef.: C 72,02 H 5,93 N 5,02

Methyl-(N-acetyl-N-n-butyl-2-amino-äthoxymethyl)-malonsäure-diäthylester 62



(62)

In einem 500 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter mit Druckausgleich und mit Rückflußkühler versehen ist und unter Durchleiten von trockenem Stickstoff mehrfach sorgfältig abgeflammt wird, werden 12,0 g Acetylchlorid (0,15 Mol) in 100 ml Äther gelöst. 20 g 3-n-Butyl-oxazolidin in 80 ml Äther werden im Verlauf einer Stunde langsam zugetropft. Es wird eine weitere Stunde gerührt. Der Ansatz wird in Eiswasser gekühlt und eine Lösung von Natrium-monomethylmalonsäurediäthylester (aus 4,6 g Natrium, 34 g Monomethylmalonsäurediäthylester, 80 ml Äther und soviel wasserfreiem

Dioxan, daß die Lösung eben klar bleibt) langsam zugetropft. Die schwach gelbe Farbe der Malonestersalzlösung verschwindet beim Eintropfen sofort. Natriumchlorid scheidet sich fein schmierig aus. Man rührt noch eine Stunde und erwärmt 15 Min. zum Sieden des Äthers.
Unter Eiskühlung wird dann mit 200 ml Eiswasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase zweimal mit Äther gewaschen und die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers am Rotavapor wird zunächst an der Wasserstrahlpumpe überschüssiger Monomethylmalonsäurediäthylester (bis ca. 200°C Badtemperatur) abdestilliert. Der Rückstand wird an der Ölpumpe fraktioniert.
Sdp.: 149 - 151°C / 0,01 Torr

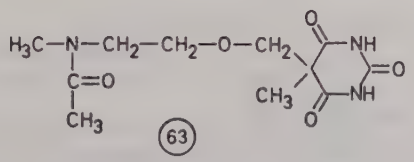
Ausbeute: 21 g eines schwach gelben Öls (41 % d.Th.)

$C_{17}H_{31}NO_6$ (345,45)

5,318 mg Substanz 11,468 mg CO_2 4,311 mg H_2O
4,106 mg Substanz 0,152 ml N_2 bei 27,9°C und 740 Torr

ber.: C 59,11 H 9,05 N 4,06
gef.: C 58,85 H 9,07 N 4,09

5-Methyl-5-(N-Methyl-N-acetyl-2'-amino-äthoxymethyl)-barbitursäure 63



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurde aus 2,5 g Natrium und 40 ml Äthanol eine Alkoholatlösung hergestellt. Bei 110°

Ölbadtemperatur wurden 15 g Methyl-(N-acetyl-N-methyl-2-aminoäthoxy)-methyl-malonsäurediäthylester 62 unter Rühren zugetropft. Dann wurden 5 g Harnstoff auf einmal zugegeben. Anschließend heizt man das Ölbad langsam auf 120 - 140°C. Bei dieser Temperatur wurde zwei Stunden weitergerührt. Der Rückflußkühler wurde gegen eine Destillationsbrücke ausgetauscht. Innerhalb von 1,5 Stunden destillierten 45 ml Äthanol ab. Im Reaktionsgefäß hinterblieb eine cremeartige Masse, die beim Abkühlen glasig erstarrte. Unter Kühlung mit Eiswasser wurde 10-prozentige Salzsäure zugegeben. Bei pH 3 - 4 fielen farblose Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert wurden.
Schmp.: 181°C

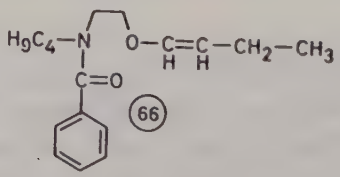
Ausbeute: 9,2 g (68 % d.Th.)

$C_{11}H_{17}O_5N_3$ (303,35)

3,313 mg Substanz 5,885 mg CO_2 1,916 mg H_2O
3,931 mg Substanz 0,546 ml N_2 bei 30,20°C und 731,5 Torr

ber.: C 48,70 H 6,32 N 15,49
gef.: C 48,48 H 6,47 N 15,05

N-Butyl-N-benzoyl-2-aminoäthyl-buten-1'-yl-äther 66



In einem 500 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter mit Druckausgleich versehen ist und unter Durchleiten von trockenem Stickstoff mehrfach abgeflammt wurde, werden 14,1 g Benzylchlorid in 100 ml Äther

gelöst. Innerhalb einer Stunde läßt man unter Rühren 17,1 g 2-n-Propyl-3-n-butyl-oxazolidin in 100 ml Äther eintropfen. Es scheiden sich nur wenige Kristalle ab, die in der Lösung belassen werden. Nach dem Eintropfen läßt man noch eine Stunde weiterrühren. Dann werden 12 g Triäthylamin in 50 ml Äther zugegeben. Sofort fallen feine farblose Kristalle aus. Unter Stickstoff wird das Gemisch auf eine Fritte überführt und abgesaugt. Die Kristalle werden zweimal mit je 20 ml Äther gewaschen und anschließend durch Durchleiten von Stickstoff getrocknet.
12,8 g farbloser Kristalle (93 % d.Th.)
Schmp.: 251°C (nach Umkristallisieren aus wenig Äthanol)
Mischschmp. mit Triäthylamin-Hydrochlorid : 250°C
Vom Filtrat werden Äther und überschüssiges Triäthylamin unter Feuchtigkeitsausschluß abdestilliert.
Der Rückstand wird am Feinvakuum aus der Retorte destilliert.
11,4 g (44,3 % d.Th.)
Sdp.: 170°C / 0,01 Torr (Luftbadtemperatur)

$C_{17}H_{25}NO_2$ (275,38)

2,679 mg Substanz 6,988 mg CO_2 2,062 mg H_2O
4,256 mg Substanz 0,218 ml N_2 bei 27,0°C und 735 Torr

ber.: C 74,14 H 9,15 N 5,09
gef.: C 71,18 H 8,61 N 5,64

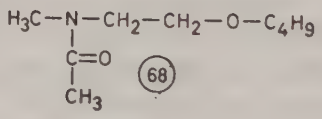
n-Butyraldehydbestimmung:

348,7 mg Substanz werden in 25 ml 0,5 n HCl eingewogen und 30 Min. bei 50°C belassen. Nach dem Abkühlen und Neutralisieren mit 1 n NaOH gegen Bromphenolblau wird der n-Butyraldehyd nach der Oximmethode bestimmt.
Verbrauch: 9,80 ml 0,1 n NaOH

ber.: 26,3 % n-Butyraldehyd
gef.: 20,26 % n-Butyraldehyd (77,4 % d.Th.)

Eine Probe der Substanz wird in Äthanol gelöst und mit Dinitrophenylhydrazin-Phosphorsäurereagenz versetzt. Der Niederschlag wird aus Essigester umkristallisiert.
Schmp.: 122-3°C
Mischschmp. mit n-Butyraldehyddinitrophenylhydrazon : 121 - 122°C

N-Methyl-N-acetyl-2-aminoäthyl-butyl-äther 68



a) 20,6 g 3-Methyloxazolidin in 80 ml wasserfreiem Äther werden in der Aminal-Spaltapparatur unter Rühren langsam zu 18,4 g Acetylchlorid in 100 ml Äther laufen lassen. Es fallen nur wenig feste Produkte an, von denen nach weiterem halbstündigen Rühren abfiltriert wird. In die klare ätherische Lösung des Spaltprodukts wird unter schnellem Rühren eine ätherische Propylmagnesiumbromidlösung (aus 5,8 g Magnesiumspänen und 30 g n-Propylbromid) eingetropft. Sofort scheidet sich eine weiße Schmiere ab, der Äther beginnt zu sieden, man muß mit Eiswasser von außen kühlen.
Mit 200 ml Eiswasser wird ausgeschüttelt, die ätherische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid gewaschen. Nach Vereinigung der organischen Phasen wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotavapor abgezogen. Es hinterbleiben 22,6 g einer schwach gelben Flüssigkeit.
Es wird im Feinvakuum destilliert.

Sdp.: 56°C / 0,1 Torr
Ausbeute: 18,5 g (45 % d.Th.)

$C_9H_{19}NO_2$ (173,26)

2,907 mg Substanz 6,665 mg CO_2 2,835 mg H_2O
7,566 mg Substanz 0,568 ml N_2 bei 24,3°C und 744 Torr

ber.: C 62,39 H 11,05 N 8,09
gef.: C 62,57 H 10,91 N 8,44

b) In einem 250 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, wurden 2,6 g Natrium zu 100 ml Butanol gegeben und unter leichtem Erwärmen vollständig gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 17 g N-ß-Chloräthyl-N-methyl-acetamid zugetropft und das Gemisch zum Sieden gebracht. Schon bald schied sich ein feiner Kristallbrei aus. Nach drei Stunden wurde erkalten lassen. Nach dem Abnutschen von dem feinen Niederschlag wurde am Wasserstrahlvakuum destilliert.
Sdp.: 134 - 136°C / 11 Torr

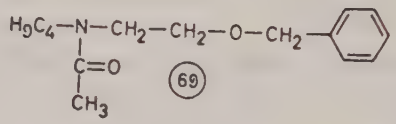
Ausbeute: 4,9 g (22 % d.Th.)

$C_9H_{19}NO_2$ (173,26)

3,627 mg Substanz 8,254 mg CO_2 3,560 mg H_2O
8,218 mg Substanz bei 24,5°C und 744 Torr

ber.: C 62,39 H 11,05 N 8,09
gef.: C 62,10 H 10,98 N 7,80

N-butyl-N-acetyl-2-aminoäthyl-benzyläther 69



7,5 g N-Butyloxazolidin werden in der Aminal-Spaltapparatur mit 4 g Acetylchlorid in Äther gespalten und unter Stickstoff filtriert. In die Lösung wird unter Rühren eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid (aus 9 g Brombenzol und 1,5 g Magnesium in 100 ml Äther) getropft. Sofort scheidet sich eine schmierige gelb grüne Masse ab. Unter Eiskühlung wird mit Eiswasser versetzt, bis sich zwei Schichten bilden. Nach dem Abtrennen der ätherischen Lösung wird die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel wird zweimal am Feinvakuum destilliert.

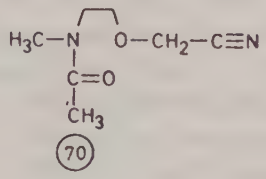
2,5 g bei 110°C / 0,05 Torr

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249,32)

3,264 mg Substanz 8,075 mg CO_2 2,728 mg H_2O
2,065 mg Substanz 0,114 ml N_2 bei 32,0°C und 735,5 Torr

ber.: C 72,25 H 9,30 N 5,62
gef.: C 67,51 H 9,35 N 5,97

N-Acetyl-N-Methyl-2-aminoäthyl-cyanmethyläther 70



9,8 g trockenes Kupfercyanid werden in einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer in 40 ml wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Das rohe Spaltprodukt aus 16,2 g 3-Methyl-oxazolidin und einem Überschuß Acetylchlorid wird innerhalb 15 Min. zugetropft. Dann wird unter Rühren 3 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 140°C am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die braun gefärbte Toluolschicht an der Wasserstrahlpumpe abgezogen, der Rückstand am Feinvakuum destilliert.
Sdp.: 100°C / 0,01 Torr

Ausbeute: 5,3 g (18,6 % d.Th.)

$C_7H_{12}N_2O_2$ (165,18)

5,003 mg Substanz 9,761 mg CO_2 3,481 mg H_2O
3,535 mg Substanz 0,535 ml N_2 bei 26,7°C und 728,5 Torr

ber.: C 55,83 H 7,74 N 17,94
gef.: C 53,24 H 7,79 N 16,52

Umsetzung von 3-Methyl-oxazolidin mit Benzolsulfochlorid

Apparatur: 250 ml Dreihalskolben, bestückt mit Tropftrichter mit Druckausgleich und Rückflußkühler mit Trockenrohr. Die Apparatur ist mehrfach abgeflammt worden und wird mit Stickstoff gespült.

15 g (0,2 Mol) 3-Methyloxazolidin werden in 80 ml Äther gelöst und in etwa zwei Stunden zu einer gerührten Mischung aus 35 g (0,2 Mol) Benzolsulfochlorid und 100 ml Äther getropft. Es scheidet sich ein viskoses gelbes Öl ab, das zäh an den Kolbenwänden klebt. Nach zwei Stunden Rühren wird die überstehende ätherische Lösung abgegossen und destilliert. Neben dem Lösungsmittel werden 15,6 g (45 % der eingesetzten Menge) Benzolsulfochlorid zurückgewonnen.
Sdp.: 109 - 110° / 11 Torr

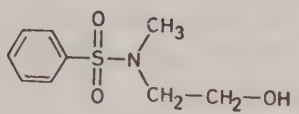
Die viskose Masse kristallisiert auch nach einer Woche noch nicht.
Sie wird mit 50 ml 6 n Salzsäure versetzt und drei Tage stehengelassen. Dann wird mit 6 n Kalilauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und destilliert.
Sdp.: 163 - 166°C / 0,02 Torr (Luftbad)
Ausbeute : 2,8 g

$C_9H_{13}NO_3S$ (215,28)

5,372 mg Substanz 9,844 mg CO_2 2,938 mg H_2O
4,290 mg Substanz 0,264 ml N_2 bei 28,2°C und 723 Torr
14,88 mg Substanz 7,01 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

ber. :	C	50,21	H	6,09	N	6,51	S 14,90
gef. :	C	50,01	H	6,12	N	6,62	S 15,11

N-Methyl-N-2-hydroxyäthyl-benzolsulfonamid 74



(74)

17,6 g (0,1 Mol) Benzolsulfochlorid läßt man unter Rühren in eine ätherische Lösung von 7,5 g (0,1 Mol) N-Methyl-äthanolamin und 15 g Triäthylamin tropfen. Man rührt dann noch eine Stunde weiter, filtriert vom Niederschlag ab und engt die ätherische Lösung am Rotavapor ein. Der Rückstand wird aus einer Retorte destilliert.
Sdp.: 160 - 165°C / 0,01 Torr (Luftbadtemperatur)

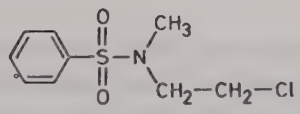
Ausbeute: 9,3 g (43 % d.Th.)

$C_9H_{13}NO_3S$ (215,28)

6,065 mg Substanz 11,121 mg CO_2 3,277 mg H_2O
4,022 mg Substanz 0,232 ml N_2 bei 26,8°C und 728,0 Torr
16,75 mg Substanz 7,75 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

ber.: C 50,21 H 6,09 N 6,51 S 14,90
gef.: C 50,04 H 6,05 N 6,29 S 14,84

N-Methyl-N-2-chloräthyl-benzolsulfonamid 75



(75)

15 g N-Methyl-2-chloräthylamin-Hydrochlorid werden 120 ml Toluol angeschlämmt und nach Zugabe von 16 g Benzolsulfo-

chlorid (0,11 Mol) unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis aus dem Kühler kein Chlorwasserstoff mehr entweicht (ca. vier Stunden). Nach dem Abkühlen werden Toluol und überschüssiges Benzolsulfochlorid im Vakuum abdestilliert.
Der braune schmierige Rückstand erstarrt über Nacht. Es wird zweimal aus Äthanol, einmal aus Äthanol (70 %) umkristallisiert.
Schmp.: 64°C

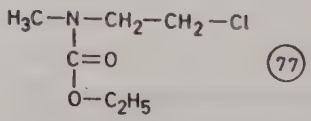
14 g farblose Nadeln (67 % d.Th.)

$C_9H_{12}ClNO_2S$ (233,73)

4,416 mg Substanz 7,490 mg CO_2 2,008 mg H_2O
5,061 mg Substanz 0,255 ml N_2 bei 27,5°C und 732,5 Torr
11,77 mg Substanz 2,5 ml 0,02 n $AgNO_3$
15,22 mg Substanz 6,55 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

ber.: C 46,25 H 5,18 N 5,94 Cl 15,17 S 13,72
gef.: C 46,29 H 5,09 N 5,52 Cl 15,02 S 13,80

N-Methyl-N-2-chloräthyl-äthylurethan 77



(77)

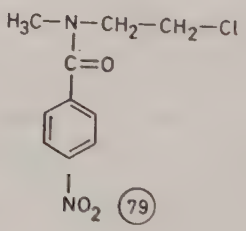
17 g (0,13 Mol) N-Methyl-2-chloräthylamin-hydrochlorid werden in 100 ml wasserfreiem Benzol angeschlämmt und mit 22 g (0,2 Mol) frisch destilliertem Chlorameisensäure-äthylester gemischt. Man kocht dann solange am Rückfluß, bis kein Chlorwasserstoff mehr aus dem Kühler entweicht. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

$C_{10}H_{12}$ Cl N O (197,67)

3,387 mg Substanz 7,475 mg CO_2 1,956 mg H_2O
6,993 mg Substanz 0,435 ml N_2 bei 730,0 Torr und 27,3°C
7,75 mg Substanz 1,95 ml 0,02 n $AgNO_3$

ber.: C 60,76 H 6,12 N 7,12 Cl 17,94
gef.: C 60,22 H 6,46 N 6,79 Cl 17,84

N-Methyl-N-ß-chloräthyl-4-nitro-benzamid 79



9,4 g N-Methyl-ß-chloräthylamin (0,075 Mol) werden mit 18,0 g 4-Nitrobenzoylchlorid (0,08 Mol) in 150 ml Toluol 3 Stunden unter Rühren und Rückfluß gekocht. Dann entweicht dem Kühler kein Chlorwasserstoff mehr. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen, der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Isopropanol, und wird zweimal aus Isopropanol umkristallisiert.
Schmp.: 73°C

Ausbeute: 9,5 g (39 % d.Th.)

$C_{10}H_{11}Cl\ N_2O_3$

3,016 mg Substanz 5,454 mg CO_2 1,231 mg H_2O
4,316 mg Substanz 0,434 ml N_2 bei 27,3°C und 733,0 Torr
9,23 mg Substanz 1,93 ml 0,02 n $AgNO_3$

ber.: C 49,49 H 4,57 N 11,54 Cl 14,61
gef.: C 49,35 H 4,57 N 11,03 Cl 14,73

Spalten von Piperidinomethyl-n-butyl-äther mit Acetylchlorid

16,2 g Piperidinomethyl-n-butyl-äther wurden in 80 ml wasserfreiem Äther in der Aminal-Spaltapparatur unter Rühren zu 7,4 g frisch destilliertem Acetylchlorid in 100 ml Äther getropft. Dabei fielen zunächst farblose Kristalle, aber schon nach kurzer Zeit wurde der Niederschlag nicht mehr dichter. Nach Beenden des Eintropfens wurde 30 Min. weitergerührt, anschließend in geschlossener Apparatur von den gebildeten Kristallen abfiltriert.
Zu der ätherischen Lösung des Spaltprodukts wurde nun unter starkem Rühren eine ätherische Lösung aus 2,3 g Magnesium und 12 g Propylbromid getropft. Unter Wärmeentwicklung bildete sich eine grünlich-weiße Schmiere. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde kurz zum Sieden des Gemisches erwärmt. Dann wurde mit 100 ml Eiswasser durchgeschüttelt, die ätherische Lösung abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten ätherischen Lösungen mit Natriumsulfat wurde der Äther über eine 20 cm Vigreux-Kolonne abdestilliert.
Um auch Spuren von Reaktionsprodukten erfassen zu können, wurde bei der anschließenden Destillation nur in zwei Fraktionen aufgetrennt:
1. Fraktion: Sdp. 120 - 140°C / 760 Torr
2. Fraktion: Sdp. 110 - 115°C / 12 Torr

Beide Fraktionen wurden gaschromatographisch untersucht.

Gaschromatogramm Seite :

Perkin-Elmer Fraktometer 116 E
Säule K (Polyäthylenglycol) / 55°C / 1,3 Atü Helium

Retentionszeiten der Vergleichssubstanzen:
Essigsäure-n-butylester t_r: 4,5 Min.
Di-n-butyläther t_r: 2,3 Min.

Die Probesubstanz zeigt bei 2,3 Min. einen großen Peak, bei 4,5 Min. nur einen schwachen Buckel (eingespritzt 2 µl, Verstärkung: 1/16).

Gaschromatogramm Seite 55 : Abb 11

Säule O (Siliconfett) / 175°C / 1,3 Atü Helium

Fraktion 2

Retentionszeiten der Vergleichssubstanzen:

Acetylpiperidin: 9,5 Min.
N-n-Butylpiperidin: 4,4 Min.
Essigsäure-n-butylester: 1,2 Min.
Di-n-butyläther: 1,8 Min.

Die Probe enthält neben N-Acetylpiperidin als Hauptprodukt N-n-Butylpiperidin nur in sehr geringer Menge. Di-n-butyläther ist immer noch vorhanden, von Essigsäure-n-butylester nur eine Andeutung.

Ergebnis: Bei der Spaltung sind als Hauptprodukte N-Acetylpiperidin und Di-n-butyläther entstanden. N-n-Butylpiperidin und Essigsäure-n-butylester lassen sich nur in Spuren nachweisen.

Spalten von Morpholinomethyl-n-butyläther mit Benzoylchlorid

8,7 g Morpholinomethyl-n-butyläther in 100 ml Äther werden in der Aminal-Spaltapparatur in eine Lösung von 7,2 g Benzoylchlorid in 100 ml Äther getropft. Nach Beenden des Eintropfens rührt man noch 30 Min. weiter. Nach Abfiltrieren von den wenigen festen Produkten der Reaktion wird unter Rühren eine ätherische Propylmagnesiumbromidlösung (aus 1,2 g Mg und 6,5 g n-Propylbromid in 100 ml Äther) zu dem Filtrat gegeben. Nach einstündigem Rühren wird mit 100 ml Eiswasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird

zweimal mit je 50 ml Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherphasen mit Natriumsulfat wird der Äther über eine 20 cm Vigreux-Kolonne abdestilliert. Nach Entfernen der Kolonne gehen bei 140 - 145°C 4,2 g einer farblosen Flüssigkeit über, die gaschromatographisch mit Di-n-butyläther verglichen wird.

Säule K (Polyäthylenglycol) / 50°C / 1 Atü Helium

Destillat: 3,2 Min., praktisch keine Verunreinigungen
Di-n-butyläther 3,2 Min.

Der Destillationsrückstand, der fest geworden war, wurde in Methylenchlorid aufgenommen und über neutrales Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach Abdampfen des Methylenchlorids hinterblieben farblose Kristalle, die aus Äther umkristallisiert wurden.
4,5 g (46 % d.Th.)
Schmp. 73°C
Mischschmp. mit N-Benzoyl-morpholin 73 - 74°C

Spalten von α-Morpholino-isobutyl-n-butyläther mit Acetylchlorid

Nach der Vorschrift von H.BÖHME und K.HARTKE wurden in der Aminal-Spaltapparatur zu 12,3 g α-Morpholino-isobutyl-n-butyläther in 100 ml Äther 4,5 g Acetylchlorid in 50 ml Äther unter Rühren eingetropft. Sofort fielen große Mengen farbloser Kristalle, von denen nach einer weiteren Stunde Rühren und Stehenlassen über Nacht abfiltriert wurde. Nach zweimaligem Waschen mit je 50 ml trockenem Äther wurde der Niederschlag im Stickstoffstrom getrocknet und in einem Trockenfalle überführt. 7,7 g farbloser Kristalle (86 % d.Th.), die an der Luft nach Isobutyraldehyd riechen.

Chloridbestimmung:
105,8 mg Substanz 5,88 ml 0,1 n $AgNO_3$

Die Bestimmung des Isobutyraldehyds wurde nach saurer Hydrolyse nach der Oximmethode durchgeführt.
105,8 mg Substanz 5,22 ml 0,1 n NaOH

$C_8H_{16}ClNO$ (177,68)

ber.: Cl' 19,96 Isobutyraldehyd 40,58
gef.: Cl' 19,71 Isobutyraldehyd 35,57

Vom Filtrat wurde der Äther abdestilliert, anschließend gingen bei 125 - 128°C 4 g einer fast farblosen Flüssigkeit über. Siedepunkt und Brechungsindex (n^{20} 1,360) sind identisch mit den Werten für Essigsäure-n-butylester.

Spalten von α-Piperidinoisobutyl-n-butyläther mit Benzoylchlorid

10,2 g Benzoylchlorid werden in der Aminal-Spaltapparatur in 100 ml Äther gelöst. Unter Rühren werden 15,5 g α-Piperidinoisobutyl-n-butyläther in 50 ml innerhalb einer Stunde zugetropft. Zur Vervollständigung des Niederschlags wird weitere zwei Stunden gerührt und über Nacht stehengelassen. Dann wird unter Stickstoff abfiltriert und der Niederschlag zweimal mit je 50 ml wasserfreiem Äther gewaschen. Die Kristalle werden im Stickstoffstrom getrocknet und in eine Trockenfalle überführt.
10,5 g farbloser Kristalle (82 % d.Th.), die an der Luft einigermaßen beständig sind, aber nach Isobutyraldehyd riechen.

Chloridbestimmung:
274,6 mg Substanz 15,5 ml 0,1 n $AgNO_3$

Der Isobutyraldehyd wurde im Anschluß an eine halbstündige Hydrolyse in 0,5 n HCl nach der Oximmethode bestimmt.
274,6 mg Substanz 15,1 ml 0,1 n NaOH

$C_9H_{18}ClN$ (175,71)

ber.: Cl' 20,18 Isobutyraldehyd 41,99
gef.: Cl' 20,01 Isobutyraldehyd 39,65

Vom Filtrat wurde der Äther abdestilliert. Dann gingen bei der Destillation am Wasserstrahlvakuum 9,2 g einer farblosen Flüssigkeit bei 126 - 128°C / 11 Torr über.

Reaktion von Acetylchlorid mit Morpholinoisobutyliden in Gegenwart von n-Butanol

14,1 g Morpholinoisobutyliden (0,1 Mol) werden mit 150 ml wasserfreiem Äther in die Aminal-Spaltapparatur gegeben. Durch Außenkühlung der Apparatur mit auf - 5°C gehaltenen Calorexschläuchen wird das Reaktionsgemisch gekühlt. Nach Zusatz von 7,4 g n-Butanol (0,1 Mol) werden 8,5 g Acetylchlorid (0,12 Mol) in 80 ml Äther unter Rühren zugetropft. Sofort fallen farblose flockige Kristalle aus. Nach Beenden des Eintropfens wird noch eine Stunde mit Kühlung und zwei Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle werden zweimal mit je 50 ml Äther gewaschen, im Stickstoffstrom getrocknet, in eine Trockenfalle überführt und eine weitere Stunde am Feinvakuum bei 45°C getrocknet.
11,9 g farbloser Kristalle, die an der Luft nach einiger Zeit zerfließen und nach Isobutyraldehyd riechen (68 % d.Th.).

Chloridbestimmung:
122,6 mg Substanz 6,95 ml 0,1 n $AgNO_3$

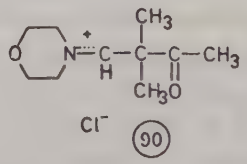
Bestimmung des Isobutyraldehyds:
Nach Hydrolyse in 0,5 n HCl wurde der entstandene Isobutyraldehyd nach der Oximmethode bestimmt.
122,6 mg Substanz 6,45 ml 0,1 n NaOH

$C_8H_{16}ClNO$ (177,68)

ber.: Cl' 19,96 Isobutyraldehyd 40,6
gef.: Cl' 20,10 Isobutyraldehyd 38,4

Vom Filtrat wird der Äther abdestilliert, dann gehen bei 126 - 130°C 6,5 g (51 % d.Th.) Essigsäure-n-butylester über, der als einzige Verunreinigung nicht umgesetztes n-Butanol enthält, wie gaschromatographisch nachgewiesen werden kann.

3,3-Dimethyl-4-chlor-4-morpholino-butan-2-on 90



Cl⁻ (90)

In der Aminal-Spaltapparatur werden 20,5 g zweimal destilliertes Morpholinoisobutyliden mit 100 ml Äther gemischt. Unter Rühren werden 11,4 g Acetylchlorid in 90 ml Äther zugetropft. Sofort scheidet sich ein farbloses Produkt in feinen Nadeln ab. Man rührt noch weitere 30 Min., läßt eine Stunde stehen und filtriert vom Salz ab. Der Niederschlag wird zweimal mit je 50 ml Äther gewaschen, im Stickstoffstrom getrocknet, in eine Trockenfalle überführt und durch Evakuieren der Falle am Feinvakuum bei 45°C 30 Min. nachgetrocknet.
2,6 g Kristalle, die an der Luft nach Isobutyraldehyd riechen.

Chloridbestimmung:
228,21 mg Substanz 12,60 ml 0,1 n $AgNO_3$

$C_8H_{16}ClNO$ (177,68)

ber.: Cl' 19,96
gef.: Cl' 19,65

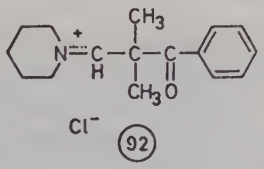
Das Filtrat wird unter Feuchtigkeitsausschluß vier Stunden am Rückfluß erwärmt. Dabei scheiden sich wieder farblose Kristalle ab, die nach dem Abfiltrieren dreimal mit je 100 ml Äther gewaschen werden. Anschließend werden sie in eine Trockenfalle überführt und noch zwei Stunden am Feinvakuum bei 45°C getrocknet.
25,4 g (80 % d.Th.) grober schwach gelber Kristalle, die an der Luft einige Zeit stabil sind.

Chloridbestimmung:
234,8 mg Substanz 10,65 ml 0,1 n $AgNO_3$

$C_{10}H_{18}Cl\,NO_2$ (219,719)

ber.: Cl' 16,14
gef.: Cl' 16,08

3-Chlor-3-piperidino-2,2-dimethyl-1-phenyl-propanon(1) 92



(92)

15,0 g Piperidinoisobutyliden werden in der Spaltapparatur in 80 ml Äther gelöst und langsam unter Rühren mit 15,0 g Benzoylchlorid in 100 ml Äther versetzt. Nach weiteren 30 Min. Rühren wird von den wenigen ausgefallenen Kristallen

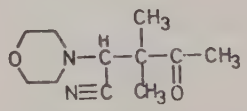
abfiltriert. Das Filtrat wird vier Stunden am Rückfluß gekocht, dabei erstarrt der gesamte Kolbeninhalt zu farblosen Kristallen.
Nach Zusatz weiterer 150 ml Äther wird von den Kristallen abfiltriert. Der Niederschlag wird dreimal mit je 100 ml Äther gewaschen und anschließend erst im Stickstoffstrom, nach Überführen in eine Trockenfalle noch eine Stunde an der Ölpumpe bei 45°C getrocknet.
27 g (90,5 % d.Th.) schwach gelber Kristalle.

Chloridbestimmung:
247,8 mg Substanz 8,91 ml 0,1 n $AgNO_3$

$C_{16}H_{22}ClNO$ (279,62)

ber.: Cl' 12,68
gef.: Cl' 12,75

3,3-Dimethyl-4-cyan-4-morpholino-butan-2-on 93



HCl (93)

10,5 g 3,3-Dimethyl-4-chlor-4-morpholino-butan-2-on werden in 100 ml wasserfreiem Äther suspendiert. 5 g frisch destillierte Blausäure in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wird auf einmal zugesetzt. Nach zwölfstündigem Rühren unter Feuchtigkeitsausschluß werden überschüssige Blausäure und alle Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen.
Das zurückbleibende farblose Pulver (11,5 g) läßt sich nur unter Zersetzung umkristallisieren.

6,5 g werden in Wasser gelöst und mit Methylenchlorid unterschichtet. Nach dem Alkalisieren mit 6 n Natronlauge wird die wässrige Schicht mehrmals mit Methylenchlorid ausgezogen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Methylenchlorid abgezogen und das zurückbleibende Öl destilliert.

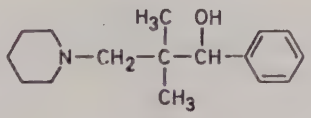
Sdp.: 70 - 74°C / 0,02 Torr (Luftbad)
Ausbeute: 4,3 g

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210,27)

2,666 mg Substanz 6,121 mg CO_2 2,090 mg H_2O
3,875 mg Substanz 0,479 ml N_2 bei 729,0 Torr und 27,2°C

ber.: C 62,83 H 8,63 N 13,32
gef.: C 62,65 H 8,77 N 13,48

1-Phenyl-2,2-dimethyl-3-piperidino-propan-1-ol 95



(95)

In einem 500 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter mit Druckausgleich (in dem ebenfalls gerührt werden kann!) und Rückflußkühler versehen ist und durch mehrmaliges Abflammen und Durchleiten von trockenem Stickstoff sorgfältig wasserfrei gemacht wurde, werden 20 g 1'-1'-Dimethyl-2'-chlor-2'-piperidino-propiophenon in 100 ml wasserfreiem Äther angeschlämmt. Unter Rühren wird eine ebenfalls gerührte Suspension von 4,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Äther langsam zugetropft. Nach dem Abklingen der Reaktion zerstört man das überschüssige Lithium-

aluminiumhydrid durch Zugabe von Essigsäureäthylester. Es wird nun soviel Wasser zugetropft, daß sich eben zwei Schichten bilden. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen am Rotavapor hinterbleiben 16 g eines dicken Öls, das am Feinvakuum destilliert wird.
Sdp.: 120 - 130°C / 0,01 Torr (Luftbad)
Über Nacht erstarrt das Destillat. Die Substanz läßt sich aus Methanol/Wasser umkristallisieren.

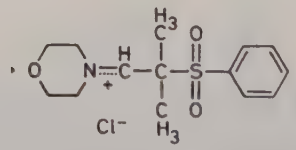
Ausbeute: 10,5 g

$C_{16}H_{25}NO$ (247,37)

2,728 mg Substanz 7,698 mg CO_2 2,450 mg H_2O
4,145 mg Substanz 0,210 ml N_2 bei 26,2°C und 729,5 Torr

ber.: C 77,68 H 10,19 N 5,66
gef.: C 77,01 H 10,05 N 5,54

(1,1-Dimethyl-2-chlor-2-morpholino)-äthyl-phenylsulfon 96



23 g (0,16 Mol) frisch destilliertes Morpholinoisobutyliden werden in der Aminalspaltapparatur in 100 ml Äther gelöst. Innerhalb einer Stunde läßt man 29 g (0,16 Mol) Benzolsulfochlorid in 80 ml Äther zutropfen.
Schon bald fallen farblose Kristalle aus, man rührt noch weitere zwei Stunden und läßt den Ansatz über Nacht stehen.

Nach dem Abfiltrieren wird der Niederschlag zweimal mit je 100 ml Äther gewaschen und zuerst im Stickstoffstrom, dann nach Überführen in eine Trockenfalle zwei Stunden an der Ölpumpe bei 45°C getrocknet.
Die farblosen Kristalle werden an der Luft schnell feucht.

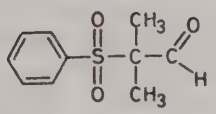
Ausbeute: 31 g (75 % d.Th.)

$C_{14}H_{20}Cl\ N\ O_3S$ (317,84)

223,4 mg Substanz 7,10 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: Cl' 11,16
gef.: Cl' 11,27

2-Methyl-2-benzolsulfonyl-propionaldehyd 97



(97)

22 g (0,07 Mol) (1,1-Dimethyl-2-chlor-2-morpholino)-äthyl-phenylsulfon 96 werden in 200 ml Wasser suspendiert. Da sich die Substanz nicht vollständig löst, werden 100 ml Methylenchlorid zugegeben und das Zweiphasengemisch über Nacht gerührt.
Die organische Phase wird nach dem Abtrennen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids hinterbleiben ca. 15 g farbloser Nadeln, die aus Ligroin umkristallisiert werden.
Schmp.: 121°C

Ausbeute: 12,1 g (83 % d.Th.)

$C_{10}H_{12}O_3S$ (212,27)

5,112 mg Substanz 10,597 mg CO_2 2,563 mg H_2O
8,25 mg Substanz 4,10 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

ber.: C 56,58 H 5,70 S 15,11
gef.: C 56,57 H 5,61 S 15,68

2-Methyl-2-benzolsulfonyl-propionaldehyd-dinitrophenyl-hydrazon

wird aus 97 und Dinitrophenylhydrazin-Phosphorsäure-Reagenz unter Alkohol hergestellt und einmal aus Essigester umkristallisiert.
Schmp.: 225°C - Zers.

$C_{16}H_{16}N_4O_6S$ (392,41)

6,114 mg Substanz 10,852 mg CO_2 2,145 mg H_2O
3,059 mg Substanz 0,382 ml N_2 bei 25,7°C und 730,5 Torr
10,73 mg Substanz 2,93 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

ber.: C 48,97 H 4,11 N 14,28 S 8,17
gef.: C 48,44 H 3,93 N 13,72 S 8,75

Spalten von Piperidinomethyl-n-butyl-äther mit Acetanhydrid

In einem 100 ml Rundkolben mit Kühler und Trockenrohr werden 15 g (0,015 Mol) Piperidinomethyl-n-butyl-äther unter Kühlung mit 17,5 g (0,015 Mol) frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt. Mit einem Magnetrührer wird der Ansatz 12 Stunden bei 45°C gerührt. Das Gemisch hat sich dann rosarot verfärbt. Zum Abtrennen etwa gebildeter Harze destilliert man an der Wasserstrahlpumpe unter Zwischenschaltung eines Calciumchloridrohres.

Nach kurzem Vorlauf wird zwischen 45 und 55°/11 Torr nur eine Fraktion aufgefangen und gaschromatographisch untersucht :
Abb. 15 , Seite 74

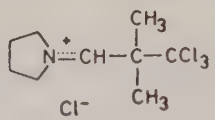
Säule O (Silikonfett) 132°C , 1,1 Atü Helium
Neben Acetanhydrid (aus dem Überschuß) können Essigsäure-n-butylester (t_R 3 Min.) und Butoxymethylacetat (t_R 6.9 Min.) nebeneinander nachgewiesen werden.

Spaltung von α-Morpholinoisobutyl-n-butyl-äther mit Acetylchlorid

18,5 g α-Morpholinoisobutyl-n-butyläther werden wie vorstehend beschrieben mit 8,7 g frisch destilliertem Acetanhydrid vermischt und unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht bei 45°C gerührt.
(Im Infrarotspektrum -aufgenommen als Film- ist dann kein Acetanhydrid mehr nachzuweisen.)
Bei der Destillation an der Wasserstrahlpumpe wird nur eine Fraktion zwischen 35° und 56°C aufgefangen, in der gaschromatographisch lediglich Essigsäure, Essigsäure-n-butylester und Morpholino-isobutyliden nachgewiesen werden können.

Ein Spaltversuch mit Piperidinoisobutyl-n-butyl-äther zeigt ein genau entsprechendes Ergebnis.

1-Chlor-1-pyrrolidino-2,2-dimethyl-3-trichlorpropan 108



5 g Pyrrolidinoisobutyliden werden in 100 ml über P_2O_5 destilliertem Tetrachlorkohlenstoff gelöst, unter Feuchtigkeitsausschluß erwärmt und 5 Minuten am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen bilden sich farblose Kristalle. Über ein Umkehrstück wird der Ansatz auf eine Fritte gebracht, die es gestattet, die Kristalle unter Feuchtigkeitsausschluß abzusaugen. Man wäscht mit Äther nach, trocknet erst im Stickstoffstrom, dann bei Raumtemperatur an der Ölpumpe.

Ausbeute : 9,1 g farblose Kristalle (77 % d.Th.)
sie zerfließen an der Luft schnell.

90,6 mg Substanz 3,37 ml 0,1 n $AgNO_3$

ber.: Cl' 12,71
gef.: Cl' 13,07

Umsetzung von Chlormethylpiperidin mit Morpholinoisobutyliden

Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 6,5 g (0,088 Mol) Chlormethylpiperidin in 150 ml frisch über P_2O_5 destilliertem Acetonitril suspendiert. Während die Suspension gerührt wird, läßt man 13,5 g (0,095 Mol) Morpholinoisobutyliden in etwa 5 Min. zutropfen. Dabei geht das Chlormethylpiperidin in Lösung, die Lösung erwärmt sich von selbst. Man rührt noch eine Stunde weiter und hydrolysiert dann mit Eiswasser *.
Wasser und Acetonitril werden am Rotationsverdampfer weitgehend abgesaugt. Man alkalisiert dann mit eiskalter 6 n Natronlauge und äthert die Lösung sofort aus.
Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer eingeengt und an der Wasserstrahlpumpe destilliert.
Im Bereich von 94 - 98° / 11 Torr gehen 5,4 g über, der Rest verharzt in der Destille.

Gaschromatographisch ist das Produkt nicht einheitlich :

Abb. 17 Seite 82
Spur A
Neben wenig Piperidinopivaldehyd ist Morpholinopivaldehyd als Hauptprodukt entstanden.

*Ein kleiner Teil des Hydrolysats wird mit Essigsäure schwach angesäuert, am Rotavapor weitgehend eingeengt und mit äthanolischer Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt und über Nacht stehen gelassen.
Man engt die Lösung wieder ein , löst den Rückstand in Essigester und untersucht diese Lösung dünschichtchromatographisch.

Abb. 18 Seite 85
Spur A : fast reines Morpholinopivaldehyd-dinitrophenylhydrazon

Umsetzung von Chlormethylmorpholin mit Piperidino-isobutyliden

Wie vorstehend beschrieben werden 9,6 g (0.07 Mol) Piperidinoisobutyliden in eine Suspension aus 9,2 g (0,068 Mol) Chlormethylmorpholin und 100 ml Acetonitril gegeben. Die Reaktion ist diesmal heftiger, man muß mit Eiswasser kühlen !
Im Bereich von 95 - 100°C / 11 Torr gehen 3,7 g über, die Verharzung ist st rker als beim vorhergehenden Versuch.
Abb. 17 , Seite 82 Spur B zeigt das Gaschromatogramm dieser Umsetzung.
Wieder ist als Hauptprodukt Morpholino-pivaldehyd neben wenig Piperidinopivaldehyd entstanden.

Das wie vorstehend gewonnene Dinitrophenylhydrazon-gemisch ist in
Abb. 18 , Seite 85 Spur B aufgetragen :
fast reines Morpholinopivaldehyd-dinitrophenyl-hydrazon.

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für
Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
auf Anregung und unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme.

Herrn Professor Böhme möchte ich für seine großzügige
Unterstützung und stets wohlwollende Hilfe an dieser
Stelle herzlich danken.

Lebenslauf

Am 12. Juni 1936 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Franz Otto Osmers und seiner Ehefrau Martha, geb. Martin in Kassel geboren. Mein Vater fiel im Oktober 1939. Vom Herbst 1942 bis zum Herbst 1946 besuchte ich die Volksschule in Witzenhausen, anschließend bis zum Frühjahr 1950 die Mittelschule. Dann wechselte ich auf das Realgymnasium Bad Sooden-Allendorf über, wo ich im Frühjahr 1956 die Reifeprüfung bestand.

Nach einer zweijährigen Praktikantenzeit in der Stern-Apotheke in Kassel legte ich im März 1958 in Kassel die pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Sommersemester 1958 begann ich das Studium der Pharmazie in Marburg, das ich im April 1961 mit dem Staatsexamen abschloß.

Die Bestallung als Apotheker erhielt ich am 14. November 1962. Ich studierte dann ebenfalls in Marburg Chemie, legte im Februar 1963 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ab und fertigte dann unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. BÖHME eine Diplomarbeit und vorliegende Dissertation an.

Am 1.4.1964 wurde ich am Institut für pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Seit August 1964 bin ich mit der Apothekerin Ilse Osmers, geb. Möckelmann verheiratet, wir haben zwei Kinder.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Büsing, Dimroth, Hafner, Kautsky, Kirmse, Kreutzkamp, Kuhn, Mahr, Musso, Pirson, Schmid, Schmidt, v.Stosch, Walcher.